

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

*Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales*



**Evaluación preclínica de una nueva  
prótesis compuesta destinada a la  
reparación de hernias ventrales**

**TESIS DOCTORAL**

Paloma Pérez López

2016



**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

*Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales*



**Evaluación preclínica de una nueva  
prótesis compuesta destinada a la  
reparación de hernias ventrales**

**DIRECTOR**

Prof. Juan Manuel Bellón Caneiro

**TESIS DOCTORAL**

Paloma Pérez López

2016





**D. JUAN MANUEL BELLÓN CANEIRO**, Catedrático de Universidad, del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

#### CERTIFICA

Que el trabajo titulado *"EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE UNA NUEVA PRÓTESIS COMPUESTA DESTINADA A LA REPARACIÓN DE HERNIAS VENTRALES"* realizado por **D<sup>a</sup>. Paloma Pérez López** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares a cinco de julio de dos mil dieciséis.





PROGRAMA DE DOCTORADO  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

D. **Pedro de la Villa Polo**, Catedrático de Universidad y Coordinador del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA que el trabajo de investigación presentado por **D<sup>a</sup> Paloma Pérez López**, ante la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, titulado: ***“Evaluación preclínica de una nueva prótesis compuesta destinada a la reparación de hernias ventrales”***, realizado bajo la dirección del Profesor Dr. D. Juan Manuel Bellón Caneiro, ha sido evaluado por los miembros de la comisión y reúne los criterios como para ser admitido a trámite en calidad de Tesis Doctoral, por lo que se autoriza su depósito.

En Alcalá de Henares, a 6 de julio de 2016

*“If you are interested in something, no matter what it is, go at it at full speed ahead. Embrace it with both arms, hug it, love it and above all, become passionate about it. Lukewarm is no good. Hot is no good either. White hot and passionate is the only thing to be.”*

— Roald Dahl



*A mis padres que son mi ejemplo.*

*A Ánacleto.*



## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría empezar estas líneas dando las gracias a todos los que directa o indirectamente han participado en este trabajo de investigación.

En primer lugar, al **profesor Juan Manuel Bellón**, director de esta tesis doctoral, por aceptarme en su grupo de investigación hace casi cinco años y enseñarme todo lo que sé acerca de estar en un quirófano, por transmitirme sus valores profesionales e inspirarme a crear los míos propios. Por su paciencia y su dedicación a este trabajo y a mi formación como cirujana. Gracias, Bellón.

A **Covidien, Sofradim Production** (Trévoux, Francia) y a su Director de I+D, el **doctor Yves Bayon** que, a través del proyecto de investigación (Art. 83) titulado *“Host tissue response and peritoneal behavior of composite materials used to repair umbilical hernias followed by sequential laparoscopy”* han hecho posible este trabajo de tesis.

A la **profesora Julia Buján**, por abrirme la puerta a los departamentos que ahora son mi casa.

A **mis compañeros del laboratorio**, por acogerme, soportarme y enseñarme algo nuevo todos los días. Porque gracias a ellos soy y seré mejor médico e investigadora. Porque sin ellos me habría ahogado entre pipetas, microscopios, tinciones y photoshop. Esta tesis, a trocitos, es tan mía como vuestra.

A la **doctora García-Moreno**, por darme perspectiva en un momento en no la tenía. Su fortaleza y su actitud son una inspiración para mí.

Esta tesis es para **mi padre**, la mente más brillante que conozco, porque le hace tanta ilusión como a mí y sé que está orgulloso y feliz de que haya encontrado mi pasión y continúe su trayectoria académica, aunque sea lejos de la ingeniería de telecomunicación.

A **mi madre**, porque sin ella no existiría esta tesis, y probablemente la medicina tampoco. Por convencerme día a día de que no hay nada que no pueda lograr siempre que esté dispuesta a trabajar para ello y darme el apoyo para poder alcanzar mis objetivos. Por ser mi mayor admiradora, me dedique a las manualidades o a la cirugía general.

A **mi hermana**, autora de algunos de los dibujos incluidos en este trabajo, y el ejemplo de lo que se puede conseguir con esfuerzo. Gracias por tu talento artístico y por servirme de recordatorio cuando me fallan las fuerzas.

A mi tío, padrino y todo lo demás, porque si hay un admirador más incondicional de mí que mi madre, ese es mi **tío Pedrín**.

A **Guillermo**, por haber estado dispuesto a aprender y aceptar lo que significa casarse con alguien emparejado con la cirugía y estar a mi lado incluso cuando ni yo misma me soporto. Por no poner límites a mis ambiciones, pero sí dotarlas de la cordura que a veces a mí me falta.

A **mi familia**: tíos, primos, abuelos, los que están y los que no. Sois lo más importante.

A **mis amigas del colegio**, las de siempre, a **Mench**, porque a pesar de ser la noche y el día nos entendemos como nadie y confía más en mis triunfos que yo misma.

A **mis doctoras**, porque la aventura de estudiar medicina no habría sido lo mismo sin vosotras. Yo no sería la misma sin vosotras.

A todas las personas que me han ayudado en el camino.

Gracias.



## ÍNDICE



## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

## RESUMEN

## SUMMARY

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1 PARED ABDOMINAL</b>	<b>3</b>
1.1.1 Definición	3
1.1.2 Embriología de la pared abdominal	4
1.1.3 Anatomía y fisiología de la pared abdominal	5
<b>1.2 DEFECTOS HERNIARIOS DE LA PARED ABDOMINAL</b>	<b>19</b>
1.2.1 Definición, etiología y clasificación	19
1.2.2 Hernias ventrales: concepto y clasificaciones	24
<b>1.3 REPARACIÓN DE HERNIAS VENTRALES</b>	<b>35</b>
1.3.1 Técnicas de reparación	35
1.3.1.1 Herniorrafia simple	36
1.3.1.2 Hernioplastias	37
<b>1.4 MATERIALES PROTÉSICOS EN REPARACIÓN HERNIARIA</b>	<b>39</b>
1.4.1 La prótesis ideal	40
1.4.2 Clasificación de materiales protésicos para reparación herniaria	42
<b>1.5 PRÓTESIS COMPUESTAS</b>	<b>54</b>
1.5.1 Ensayos con barreras físicas	57
1.5.2 Ensayos con barreras químicas	58
1.5.3 Barreras físicas vs. químicas	61
1.5.4 Prótesis compuestas en la reparación de hernias ventrales	65

---

1.6	RESPUESTA TISULAR, CICATRIZACIÓN Y BIOMATERIALES .....	66
1.7	COMPLICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE REPARACIÓN CON IMPLANTES ....	72
2.	HIPÓTESIS Y DISEÑO EXPERIMENTAL .....	75
3.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	83
3.1	ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN .....	85
3.2	MATERIALES EMPLEADOS EN LA TÉCNICA QUIRÚRGICA .....	86
3.2.1	Material protésico .....	86
3.2.2	Instrumental quirúrgico .....	92
3.2.3	Material de sutura .....	92
3.3	TÉCNICA QUIRÚRGICA .....	93
3.3.1	Analgesia y anestesia .....	93
3.3.2	Implante de los biomateriales .....	93
3.3.3	Laparoscopia secuencial .....	96
3.4	PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS .....	98
3.5	PROCESADO DE LAS MUESTRAS .....	101
3.5.1	Formación adherencial .....	101
3.5.2	Estudio morfológico .....	103
3.5.2.1	Microscopía óptica .....	103
3.5.2.2	Microscopía electrónica de barrido .....	106
3.5.3	Estudio morfométrico .....	107
3.5.4	Estudio inmunohistológico .....	108
3.5.4.1	Inmunofluorescencia .....	108
3.5.4.2	Inmunohistoquímica .....	109

---

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	111
4. RESULTADOS .....	113
4.1 HALLAZGOS MACROSCÓPICOS .....	115
4.2 LAPAROSCOPIA SECUENCIAL Y FORMACIÓN ADHERENCIAL .....	127
4.3 ESTUDIOS MORFOLÓGICOS .....	143
4.3.1 Microscopía: integración tisular .....	143
4.3.2 Morfometría: formación de neoperitoneo .....	155
4.4 ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS .....	156
4.4.1 Colagenización .....	156
4.4.2 Reacción macrofágica .....	159
5. DISCUSIÓN .....	163
6. CONCLUSIONES .....	185
7. BIBLIOGRAFÍA .....	189
8. ANEXO .....	209

---



## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**a:** tejido adiposo

**a-PDS:** anillo de refuerzo de polidioxanona

**BSA:** albúmina de suero bovino

**cm:** centímetros

**d:** días

**DAPI:** 4',6-diamino-2-fenilindol

**EHS:** European Hernia Society

**F:** filamento

**FGF:** factor de crecimiento fibroblástico

**HE:** hematoxilina-eosina

**IL:** interleuquina

**M:** músculo

**m:** meses

**MDGF:** factor de crecimiento derivado del monocito-macrófago

**MEB:** microscopía electrónica de barrido

**mm:** milímetros

**μm:** micrómetros

**MMPs:** metaloproteinasas

**ORC:** celulosa regenerada oxidada

**p4HB:** poli-4-hidroxibutirato

**P-910:** poliglactina 910

**PBS:** tampón fosfato salino

**PBS-Tween:** tampón fosfato salino-Tween

**PC:** película de colágeno

**PDGF:** factor de liberación de plaquetas

**PDS:** polidioxanona

**PE:** poliéster

**PET:** polietileno

**PGA:** ácido poliglicólico

**PGA-TMC:** ácido poliglicólico/trimetilcarbonato

**PGLA:** copolímero de ácido láctico y poliglicólico

**PP:** polipropileno

**PTFE:** politetrafluoroetileno

**PTFEe:** politetrafluoroetileno expandido

**Ptx:** Parietex® Composite Ventral Patch

**PVDF:** fluoruro de polivinilideno

**PVP:** Proceed® Ventral Patch

**RA:** antagonista receptor

**RS:** rojo Sirio

**s:** semanas

**TIMPs:** inhibidores de las  
metaloproteinasas

**TGF $\alpha$ :** factor de transformación de  
crecimiento alfa

**TGF $\beta$ :** factor de transformación de  
crecimiento beta

**TM:** tricrómico de Mason

**TNF $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa

**Vp:** vertiente peritoneal

**Vs:** vertiente subcutánea

**VEGF:** factor de crecimiento endotelial

**Vent:** Ventralex® ST Hernia Patch



**RESUMEN**



Las hernias umbilicales primarias constituyen el segundo tipo más frecuente de defecto de la pared abdominal, representando el 6-14% de toda la patología herniaria mientras que las hernias epigástricas primarias constituyen menos del 4% de los casos.

Clásicamente, el tratamiento quirúrgico de esta patología se realizaba mediante herniorrafia simple. Esta técnica ha quedado relegada a defectos inferiores a 1 cm por la elevada tasa de recidivas observadas, alcanzando éstas hasta un 37% en algunas series.

La introducción de materiales protésicos para el cierre sin tensión de defectos de la pared abdominal ha supuesto una disminución de la estancia postoperatoria, el dolor y las molestias para los pacientes y una reducción significativa de la tasa de recidivas hasta cifras del 1-2% en algunos casos, pero a pesar de todo, los resultados siguen siendo subóptimos y es por tanto necesario continuar trabajando en el desarrollo de nuevos materiales para el tratamiento de las hernias ventrales. Estos materiales deben cumplir dos propiedades fundamentales:

- Ser capaces de estimular un buen depósito mesotelial en su vertiente peritoneal con el fin de impedir la formación de adherencias.
- Quedar completamente extendidos y perfectamente adaptados a la pared sobre el peritoneo parietal una vez que se coloquen con el fin de evitar que puedan desplazarse o plegarse, perdiendo así eficacia a la hora de corregir el defecto.

El arsenal de prótesis disponible en el mercado es muy amplio, pero hasta ahora, sólo las prótesis compuestas, comúnmente denominadas *composites* han demostrado poseer estas propiedades.

Este tipo de prótesis se emplea especialmente para la reparación de defectos en los que la prótesis debe sustituir por completo a la pared abdominal, quedando su vertiente exterior en contacto directo con el tejido celular subcutáneo y su vertiente interior en contacto directo con el peritoneo visceral.

---

Las prótesis tipo *composite* están formadas por al menos dos componentes: el primero, la parte integradora, generalmente una prótesis reticular de polipropileno (PP) o poliéster (PE) y el segundo la barrera antiadhesiva, habitualmente de tipo laminar, que puede ser absorbible o no absorbible. De esta forma, los dos componentes se complementan en sus funciones y producen una prótesis que incorpora las propiedades de múltiples materiales y además evitan los efectos adversos ocasionados por materiales estrictamente reticulares cuando los mismos quedan en contacto con el peritoneo visceral.

Los nuevos diseños de prótesis compuestas combinan en su vertiente integradora materiales absorbibles y no absorbibles, buscando ser un soporte para la regeneración tisular en lugar de un mero sustituto del tejido. De esta forma se reduce la cantidad de material extraño que se deja dentro del organismo a largo plazo, tratando de evitar el desarrollo de algunas complicaciones de estos implantes como el dolor crónico o la fibrosis, que disminuyen de manera importante la calidad de vida de los pacientes.

El elemento clave que permite colocar el biomaterial dentro de la cavidad peritoneal es la barrera que impide la formación de adherencias de las asas intestinales a la prótesis, que se asocia con el desarrollo posterior de procesos como la obstrucción intestinal o la fístula entero-cutánea.

En función de si el material que compone el segundo elemento es o no absorbible, las prótesis compuestas pueden clasificarse como prótesis con barrera física (aquellas cuyo componente es no absorbible) y prótesis con barrera química (aquellas cuyo componente es absorbible).

El objetivo del presente trabajo de tesis ha sido evaluar de forma preclínica, un nuevo biomaterial, *Parietex® Composite Ventral Patch (Ptx)*, un *composite* con barrera química, biodegradable a 30 días, con un sistema de implantación completamente diferente al de las prótesis compuestas empleadas habitualmente.

---

Con este fin hemos implantado tres biomateriales, dos empleados en clínica, *Ventrex® ST Hernia Patch (Vent)* y *Proceed® Ventral Patch (PVP)* y el de estudio, *Ptx*, en 54 conejos blancos de raza Nueva Zelanda. Se creó un defecto de todo el espesor de la pared abdominal de 1,5 cm de diámetro sobre la línea media, que se reparó empleando uno de los tres materiales protésicos a estudio, quedando éste en situación intraperitoneal. La fijación de las prótesis se llevó a cabo con sutura de PP (4/0).

A 3 y 7 días y 2 y 6 semanas post-implante se realizó un examen laparoscópico para evaluar la formación adherencial en la vertiente peritoneal de la prótesis. Durante la laparoscopia se dibujó el contorno de las adherencias sobre una plantilla de acetato del mismo tamaño que la prótesis. Las adherencias se clasificaron en laxas, firmes o integradas en función de su consistencia y se anotaron de las estructuras involucradas (omentum, intestino, etc.).

Siguiendo el protocolo de eutanasia para animales de experimentación, los animales fueron sacrificados 2 semanas ( $n = 18$ ), 6 semanas ( $n=18$ ) y 6 meses ( $n=18$ ) después de la cirugía. Una vez que la pieza fue extraída en bloque, se repitió el análisis macroscópico de las adherencias colocando sobre la prótesis una plantilla de acetato del mismo tamaño y perfilando el contorno de las adherencias presentes en la superficie del biomaterial. Los resultados se cotejaron con aquellos recogidos en los distintos estudios laparoscópicos.

Las muestras obtenidas se destinaron para estudios morfológicos y morfométricos mediante microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido y para estudios inmunohistoquímicos (colagenización y respuesta macrofágica).

No se observaron complicaciones postoperatorias macroscópicas en cuanto a la presencia de hernia, fístula, infección o rechazo de la prótesis. En 3 de los implantes de *Vent*, 10 de los *PVP* y 6 de los *Ptx* se desarrolló seroma durante los primeros tiempos de estudio. En el caso de *Vent* y *Ptx*, éstos se resolvieron antes de la finalización del estudio,

---

mientras que en el caso de *PVP* todos se mantuvieron hasta el momento de la recogida de las muestras.

*Vent* y *Ptx* presentaron una buena integración en el tejido receptor desde los primeros tiempos de estudio, mientras que *PVP* no apareció integrado en ninguno de los casos. De hecho, varios de los implantes de *PVP* desarrollaron seromas entre sus componentes, lo que favoreció que se arrugasen y perdiesen su forma original.

*Vent* y *Ptx* demostraron un buen comportamiento en la interfaz peritoneal, siendo *Ptx* el implante que presentó menor superficie cubierta por adherencias, y el único que en el último tiempo de estudio se encontró completamente libre de adherencias.

Los implantes de *Vent* demostraron un proceso de reparación tisular correcto, con un tejido conectivo que inicialmente era laxo y se fue organizando hasta dar lugar a un tejido compacto, rico en fibras de colágeno y bien vascularizado. A los 6 meses, aún quedaban restos de ácido poliglicólico (absorbible a 90-110 días, según las especificaciones de la casa comercial), pero no de los otros componentes absorbibles de la prótesis, el anillo de polidioxanona (PDS) (absorbible a 180-210 días) y el hidrogel (biodegradable a 30 días). El proceso de mesotelización de la vertiente peritoneal se desarrolló adecuadamente desde los primeros tiempos de estudio.

En el grupo de *PVP*, los implantes tuvieron un proceso de cicatrización más tórpido, relacionado con la formación de seromas y la escasa integración tisular de los implantes. Inicialmente, el tejido de reparación era hipertrófico, con zonas sin cicatrizar, pero se completó el proceso de cicatrización a los 6 meses. A las 2 semanas post-implante, se encontraron restos de todos los componentes absorbibles y a los 6 meses aún había fragmentos del anillo de PDS y la PDS laminar (absorbible a 180 días) del implante. El comportamiento de *PVP* en la vertiente peritoneal fue muy deficiente, presentando un depósito mesotelial escaso en los primeros tiempos de estudio.

---

*Ptx* presentó una buena integración tisular desde el primer momento, con el desarrollo de un tejido conectivo laxo, rico en colágeno inmaduro dispuesto alrededor de las fibras del implante. También en esta prótesis se observó que el proceso de biodegradación de los componentes absorbibles no era acorde a las especificaciones técnicas de la prótesis. Se hallaron restos de la estructura de PGA incluso en el último tiempo de estudio, y sin embargo no se logró encontrar la película de colágeno (degradable a 30 días) en el primer tiempo de estudio. *Ptx* estimuló un depósito mesotelial homogéneo y precoz, que se mantuvo en los siguientes tiempos de estudio.

El grupo de *Vent* a las 2 semanas post-implante fue el que mayor espesor de peritoneo presentó mientras que *PVP* tuvo un mayor espesor de neoperitoneo que los otros implantes tanto a 6 semanas como a 6 meses post-implante, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En todos los implantes se observó una disminución del espesor del neoperitoneo a lo largo del tiempo.

El marcaje de colágeno III (inmaduro) fue similar en los implantes de *Vent* y *Ptx*, ligeramente superior al de *PVP* en los primeros tiempos de estudio, pero se igualaron a los 6 meses. En todos los casos la distribución del colágeno por el tejido neoformado fue homogénea y se observó una disminución en la proporción de colágeno III en favor del colágeno I (maduro) a lo largo del estudio.

En los tres implantes se observó una reacción macrofágica coincidente con el tiempo de degradación de los diferentes biomateriales absorbibles que componen cada prótesis, retrasados con respecto a las especificaciones de las casas comerciales. *Ptx* demostró una reacción inflamatoria menor y más gradual que los otros dos implantes, siendo *PVP* la que mayor % de células RAM-11 positivas presentó a las 2 semanas y *Vent* la que lo hizo a las 6 semanas.

---

Como conclusiones a este trabajo podemos afirmar que:

- a. Los implantes de *Ventralex® ST Hernia Patch* y *Parietex® Composite Ventral Patch* tuvieron un buen comportamiento a nivel de la interfaz peritoneal en relación con la génesis adherencial.
- b. En los casos en los que se formaron adherencias, el componente biodegradable del material protésico, ayudo a su desaparición, aunque hubo una persistencia de las mismas especialmente en la periferia del implante.
- c. *Proceed® Ventral Patch* mostró una formación adherencial elevada que se correlacionó con una insuficiente mesotelización del implante y un comportamiento muy deficiente en la interfaz parietal.
- d. El implante de *Parietex® Composite Ventral Patch* ofreció mejores resultados que los otros dos implantes estudiados con relación al tejido receptor, presentando una integración precoz.
- e. La reacción inflamatoria desencadenada por los implantes se correlacionó con los tiempos de degradación de los distintos componentes biodegradables, aunque estos no coincidieron con los recogidos en las especificaciones técnicas.

A partir de estas conclusiones podemos afirmar que, *Parietex® Composite Ventral Patch* es una prótesis compuesta con un excelente comportamiento en las diferentes interfaces estudiadas lo que justifica su recomendación para uso clínico.

---



## SUMMARY



Primary umbilical hernias are the second most common type of abdominal wall defect, constituting between 6 and 14% of all hernias, while primary epigastric hernias represent less than 4% of cases.

Classically, the surgical treatment of this pathology was achieved by simple herniorrhaphy. This technique is now reserved for defects under 1 cm due to the high rate of recurrence observed, reaching up to 37% in some case series.

The introduction of prosthetic materials for closure without tension of abdominal wall defects has rendered a decrease in the length of postoperative stay, pain and inconvenience for patients and a significant reduction of the rate of recurrence down to 1-2% in some cases, but results are still suboptimal and it is therefore necessary to continue to work in the development of new materials to treat ventral hernias. These materials should:

- Possess the ability to induce the deposition of a proper mesotelial layer on their peritoneal surface in order to prevent adhesion formation.
- Upon placement, remain completely flat and perfectly adapted to the parietal peritoneum of the abdominal wall in order to avoid migration or corrugation, therefore losing their efficacy in repairing the defect.

The arsenal of available prostheses is vast, but up to now, only composite meshes, commonly known as *composites* have been shown to possess such properties.

This type of prosthesis is used specially to repair defects in which the mesh must substitute all the layers of the abdominal wall, with its external surface resting in direct contact with the subcutaneous tissue and its internal surface in direct contact with the visceral peritoneum.

Composite meshes are formed by at least two components: one, to allow for tissue ingrowth, generally a reticular polypropylene (PP) or polyester (PE) mesh and the other,

---

a barrier to prevent adhesion formation, that usually has a laminar structure and can be absorbable or non-absorbable. This way, the two components complement each other in their roles and give rise to a prosthesis that incorporates the properties of multiple materials and prevents the adverse effects of strictly reticular meshes when they are put in contact with the visceral peritoneum.

New composite mesh designs combine absorbable and non-absorbable materials on their integration side, looking to serve as a scaffold for tissue regeneration as opposed to being a mere substitute of the tissue itself. This way, the amount of foreign material left in the body in the long-term is reduced, in order to prevent the development of some complications of these implants such as chronic pain or fibrosis, that significantly reduce patients' quality of life.

The key element that allows for placement of the biomaterial inside the peritoneal cavity is the barrier that prevents the formation of adhesions between intestinal loops and the prosthesis, which is associated to the development of complications such as intestinal obstruction or entero-cutaneous fistula.

According to the absorbability of the material of the second component, *composites* are classified as prostheses with physical (those whose component is non-absorbable) or chemical (those made of absorbable materials) barriers.

The aim of this thesis is to assess in a pre-clinical setting, a new biomaterial, *Parietex® Composite Ventral Patch (Ptx)*, a composite mesh with a chemical barrier, biodegradable by 30 days, with an implantation system that is completely different to those of commonly used composite prostheses.

To this end, we have implanted three biomaterials, two commonly used in the clinical setting, *Ventrallex®ST hernia Patch (Vent)* and *Proceed®Ventral Patch (PVP)*, and the one being assessed, *Ptx* in 54 New Zealand white rabbits. A 1,5 cm full-thickness round defect was created upon the midline. This defect was repaired using one of the

---

three prosthetic materials, leaving it in an intraperitoneal position. Mesh fixation was performed using a PP suture (4/0).

At 3 and 7 days and 6 weeks post-implantation, laparoscopic exams were performed in order to assess adhesion formation to the peritoneal side of the mesh. During the laparoscopic exam, the surface of the prosthesis covered by adhesions was recorded by tracing the outlines of the adhesions on transparent acetate templates of the same size of the implants. Adhesions were classified as loose, firm or integrated according to their consistency and the structures involved (omentum, intestine, etc.) were noted.

Following the guidelines for experimental animal euthanasia, animals were sacrificed at 2 weeks (n= 18), 6 weeks (n=18) and 6 months (n=18) after surgery. Once the specimen was removed *en bloc*, macroscopic analysis of adhesions was repeated by placing the acetate template over the prosthesis and outlining the surface of the biomaterial covered by adhesions. Results were compared to those obtained during the laparoscopic exams.

The specimens were processed for morphological and morphometric studies with light microscopy and scanning electron microscopy and immunohistochemical studies (collagen expression and macrophage response).

No major macroscopic post-operative complications such as hernia, fistula, infection or rejection of the material were observed. Three of the *Vent* implants, 10 of the *PVP* and 6 *Ptx* implants developed seroma at early time points. In the case of *Vent* and *Ptx*, the seromas self-resolved before the end of the study whilst in the case of *PVP*, all seromas were present at the time of specimen retrieval.

*Vent* and *Ptx* presented good incorporation to the host tissue from early on, while *PVP* did not show signs of integration in any of the cases. In fact, some of the *PVP*

---

implants developed seromas in between the mesh components which favored the creasing and loss of shape of the implants.

*Vent* and *Ptx* showed good behavior on the peritoneal interface, with *Ptx* being the implant with the smallest surface covered by adhesions and the only one free of adhesions at the end of the study.

*Vent* implants exhibited a correct tissue repair process, with an initially loose connective tissue that became more organized giving rise to a compact connective tissue, with abundant collagen fibers and vascularization. At 6 months, there were still traces of polyglycolic acid (absorbable at 90-110 days, according to the manufacturer's technical specifications), but none of the other absorbable components, the polydioxanone (PDS) ring (absorbable at 180-210 days) and the hydrogel (biodegradable at 30 days) were present. The mesothelization of the peritoneal side unveiled adequately from early time points.

In the *PVP* group, implants showed a more torpid wound healing process, related to seroma formation and the scarce tissue integration of the implants. Initially, the defect was lined with hypertrophic tissue, including unhealed zones, but the process was complete by 6 months. At 2 weeks post-implantation, traces of all the absorbable components of the mesh were still present and at 6 months, fragments of PDS and the PDS ring (absorbable at 180 days) were still present. The behavior of *PVP* on the peritoneal interface was very poor, presenting a scarce and incomplete mesothelial deposition during the first study time points.

*Ptx* exhibited good tissue integration from early stages, developing a loose connective tissue, rich in immature collagen, located around the implant's fibers. This implant, too, showed an absorption timeframe of its biodegradable components that did not coincide with the technical specifications. Remnants of the PGA structure were visible, even at the latest time point, but the collagen film (biodegradable at 30 days)

---

was unable to be seen even at 2 weeks. *Ptx* stimulated the early deposition of a uniform mesothelium that remained throughout the study.

The *Vent* group, 2 weeks post-implant displayed the thickest neoperitoneum of the three implants at all time points, while *PVP* showed a thicker neoperitoneum both at 6 weeks and 6 months post implant, although there were no statistically significant differences. All implants showed a decrease in the thickness of the neoperitoneum as the study progressed.

Collagen III (immature) staining was similar in the *Vent* and *Ptx* implant, slightly superior to that of *PVP* in the first study points, but by 6 months the three implants evened out. In all cases, the distribution of the collagen fibers throughout the neoformed tissue was homogeneous and the amount of collagen III decreased over time as the amount of collagen I (mature) increased.

All three implants showed a macrophage response in consonance to the degradation timeframe of their individual absorbable components, mostly delayed with respect to the manufacturers' specifications. *Ptx* displayed a lower and more gradual response than the other two implants, with *PVP* being the one with highest % of RAM-11 positive cells at 2 weeks and *Vent* doing so at 6 weeks post implant.

In summary, our findings are as follows:

- a. *Ventralex® ST Hernia Patch* and *Parietex® Composite Ventral Patch* exhibited a good behavior on the peritoneal interface in terms of adhesion formation.
  - b. In the cases in which adhesions were formed, the biodegradable component of the prosthetic material aided in their disappearance, although some of the adhesions persisted over time, especially those on the periphery of the implant.
-

- c. *Proceed® Ventral Patch* showed a high rate of adhesion formation which correlated with an insufficient mesothelial cell deposition and a very deficient behavior in the parietal interface.
- d. The *Parietex® Composite Ventral Patch* implant offered better results than the other two implants in terms of its relationship to the host tissue, exhibiting an early incorporation to the tissue.
- e. The inflammatory reaction displayed by the implants corresponded with the degradation points of their individual biodegradable components, although these did not coincide with the technical specifications.

From these findings we can affirm that *Parietex® Composite Ventral Patch* is a composite mesh with an excellent behavior in the different interfaces studied, which justifies its use in a clinical setting.

---



## 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1 PARED ABDOMINAL

### 1.1.1 Definición

La pared abdominal es una cinta músculo-aponeurótica que se extiende desde una región lumbar a la otra, contorneando la parte anterior y lateral del abdomen.

Cumple una función protectora de las vísceras abdominales, por lo que debe ser lo más rígida posible, pero ha de poder adaptarse a los cambios en volumen de éstas, dilatándose cuando las vísceras están llenas y recuperando su tamaño original cuando disminuye el contenido visceral, por lo tanto, debe ser también elástica. Al modificar la presión que ejerce sobre las vísceras al contraerse o relajarse, también participa en la regulación del riego sanguíneo visceral, especialmente en el retorno venoso.

Favorece también la evacuación de algunas vísceras tales como la vejiga, el recto y el útero incrementando la presión que ejerce sobre ellas.

Realiza con la columna vertebral, una importante función estático-postural y junto con la musculatura lumbar, isquiosural e isquiotibial, mantiene el equilibrio horizontal de la pelvis, manteniendo la columna lumbar recta, evitando la hiperlordosis lumbar y participando en la retroversión de la pelvis, en la flexión del tronco y en los movimientos de lateralización y rotación de las cinturas pelviana y escapular.

Colabora con el segmento torácico en la respiración. Por un lado, participa en la inspiración fijando las últimas costillas, en las que está insertado el diafragma, principal músculo inspirador, y por otro, en la espiración, con un efecto sinérgico con los músculos intercostales íntimos y el músculo triangular del esternón ([Escolar 2007](#)).

### 1.1.2 Embriología de la pared abdominal

La pared abdominal está constituida por estructuras de origen ecto y mesodérmico. Dichas estructuras se forman a nivel de los cuerpos vertebrales y se desarrollan anterior y lateralmente en dirección a la línea media, donde se fusionarán dando lugar a la línea alba ([Escolar 2007](#)).

La pared antero-lateral del abdomen se desarrolla de forma similar a la torácica, de manera metamérica. Como ésta, la pared primitiva, está compuesta únicamente por somatopleura, de origen ecto y mesodérmico, sin fibras musculares, ni estructuras vasculares y nerviosas.

Durante la quinta semana de gestación, el miotomo de los somitas, situados a ambos lados del tronco se escinde en dos estructuras: una dorsal, el epímero, que dará lugar a los músculos extensores del tronco y otra ventral, el hipómero, a partir del cual se desarrollarán los músculos flexores del tronco y los músculos flexores y extensores de los miembros superiores e inferiores.

Las células del hipómero en la región abdominal proliferan y se desplazan en bloque hacia adelante. Inicialmente, las células tienen aspecto epitelial, pero sufren una transición epitelio-mesenquimática y se organizan en masas premusculares cuya disposición y tamaño dependen de interacciones con el mesodermo somatopleural ([Flores 2015](#)).

Estas células pierden su organización segmentaria y dan lugar a una lámina muscular que migra lateral y ventralmente, por un lado, dando lugar a los futuros músculos anchos del abdomen, y longitudinalmente por otro, dando lugar a los músculos rectos del abdomen, que se mantienen separados a nivel de la línea media.

En la sexta semana, la lámina muscular ventrolateral se divide en tres capas: una externa, que dará lugar a los músculos oblicuo mayor y a los serratos; una capa media,

que se convertirá en el oblicuo menor y la capa interna, que dará lugar al músculo transverso del abdomen. Todos los músculos pueden reconocerse a partir de mediados de la séptima semana.

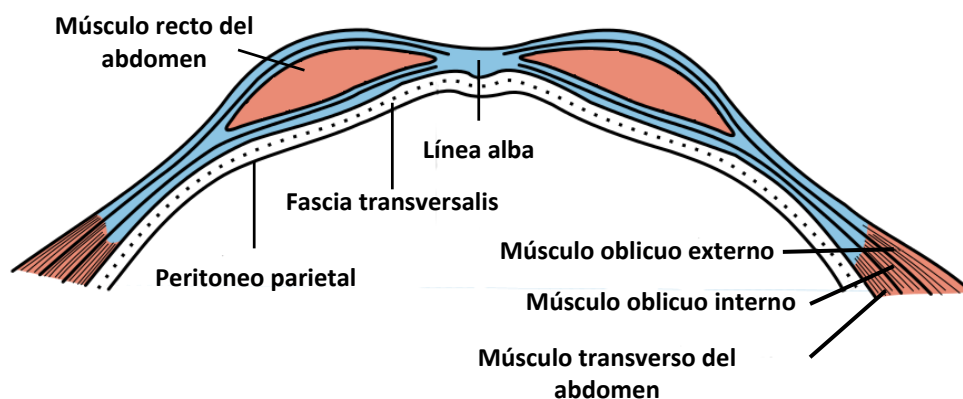
Las láminas de los dos músculos rectos completan su aproximación anterior y se fusionan a nivel de la línea media, dando lugar a la línea alba en la duodécima semana, quedando únicamente una pequeña abertura entre ellas que permite el paso del cordón umbilical.

### 1.1.3 Anatomía y fisiología de la pared abdominal

La pared abdominal está constituida por dos grandes grupos musculares pares: los anteriores (músculo recto del abdomen y piramidal) y los denominados músculos anchos del abdomen (músculo oblicuo mayor, oblicuo menor y transverso), situados en las regiones laterales o costo-ilíacas del abdomen.

En la parte más anterior del abdomen, la pared está formada únicamente por una potente aponeurosis. Esta estructura se forma por la fusión de los componentes fibrilares de las aponeurosis de los músculos anchos del abdomen que, tras recubrir los músculos anteriores, dando lugar a la vaina de los rectos, se dirigen hacia la línea media y se entrecruzan, dando lugar a una estructura fibrosa sólida denominada línea alba (García Porrero 2003).

La **línea alba** (*Figura 1*) se extiende desde la apófisis xifoides hasta el pubis, constituyendo el borde medial de las vainas de los rectos. Sobre ella se sitúa el ombligo, la cicatriz que queda tras la eliminación del cordón umbilical, y que permite dividir la línea alba en dos porciones, supra e infraumbilical, de características ligeramente diferentes. La porción supraumbilical es acintada y se ensancha a medida que se acerca a la región umbilical, adquiriendo un aspecto más triangular que lineal.



**Figura 1.** Corte transversal de la pared anterior del abdomen (tomada de *Anatomy of the Human Body*, Henry Gray, 1918).

Es de consistencia membranosa y presenta pequeños orificios por los que penetran vasos. La porción infraumbilical en cambio es más estrecha, de tan sólo unos pocos milímetros, dando lugar a una verdadera línea. Es considerablemente más laxa que en la región supraumbilical, siendo la que permite la distensión abdominal durante el embarazo y otros estados de aumento del perímetro abdominal.

La zona de la cicatriz umbilical constituye uno de los puntos débiles de la pared abdominal donde pueden producirse hernias (hernias umbilicales). La región supraumbilical también puede dar lugar a la aparición de hernias (hernias epigástricas) que son particularmente frecuentes en mujeres que han tenido varios hijos debido a que las dilataciones que sufre el abdomen durante el embarazo debilitan los músculos rectos y ensanchan la línea alba, convirtiéndola en una zona extremadamente débil (García Porrero 2003).

Askar, uno de los mayores estudiosos de la conformación anatómica de las fascias de la pared abdominal describe la existencia de 3 tipos morfológicos de línea alba (Figura 2) utilizando primero muestras de cadáveres y posteriormente observaciones realizadas en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía abdominal (Askar 1977, Askar 2001).

Los 3 tipos morfológicos que observa son (tomado de [Bellón 2005](#)):

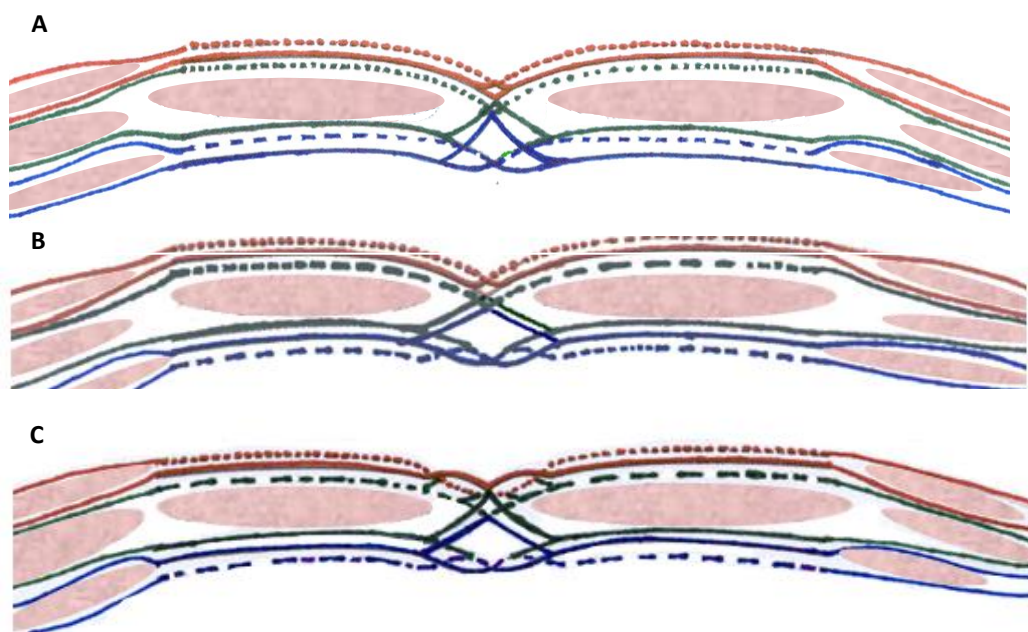
En 30% de los casos, la parte anterior de la línea alba estaría constituida por 3 estratos: las 2 primeras capas serían las aponeurosis de los músculos oblicuos externos, cuyas fibras siguen un patrón de decusación simple y una capa posterior, formada por la lámina posterior de los músculos oblicuos internos y por las 2 capas de la aponeurosis de los músculos transversos, cuyas fibras siguen también un patrón de entrecruzamiento simple. Por lo tanto, en este primer tipo morfológico, las decusaciones de todas las fibras que convergen para dar lugar a la línea alba serían simples (*Figura 2A*).

En 10% de los individuos, el patrón de decusación de la línea alba es simple en la cara anterior y triple en la cara posterior (*Figura 2B*).

Finalmente, en un 60% de los casos, el patrón de entrecruzamiento de las fibras de la cara anterior de la aponeurosis de los músculos oblicuos externos es triple, la vertiente posterior de la línea media estaría constituida por la lámina posterior de la aponeurosis de los músculos oblicuos internos y las 2 capas correspondientes a la aponeurosis de los músculos transversos, pero en este caso, el patrón de entrecruzamiento también es triple (*Figura 2C*).

Según Askar, el triple patrón de decusación proporciona mayor resistencia a la línea alba, por lo que la aparición de hernias en este grupo es menos probable.

En el segundo trabajo, [Askar \(2001\)](#) hace una revisión que establece la relación entre la aparición de hernias y la estructura de las diferentes zonas funcionales de la línea media (epigástrica, umbilical e hipogástrica).



**Figura 2.** *Patrones de decusación descritos por Askar (1977). A, patron de decusación simple en ambas vertientes de la línea media; B, patron de decusación simple en la cata anterior y triple en la posterior; C, patron de decusación simple en ambas caras.*

En la **zona epigástrica**, la línea alba recibe fibras procedentes de la porción esternocostal del diafragma. Aquí la aparición de hernias se produciría como una complicación ligada a los movimientos respiratorios y parece existir una sincronización entre los movimientos de la zona epigástrica y los del diafragma, de forma que la aparición de hernias a este nivel se produciría como una complicación ligada a los movimientos respiratorios. Así, la tos produciría una distensión severa de la aponeurosis, lo que sería suficiente para desgarrar la zona aponeurótica en individuos con una línea alba que tuviera una estructura de decusación simple. En estos pacientes también sería más frecuente la aparición de eventraciones post-laparotomía.

En la **zona umbilical**, las fibras aponeuróticas dan lugar a una línea en forma de “S”, excepto en el embarazo, donde es una línea recta. La distensión abdominal sería la



causa de la aparición de hernias en esta zona, de hecho, en las mujeres embarazadas son frecuentes en la región paraumbilical.

En la **zona hipogástrica**, la línea alba es delgada y está formada por una única línea de decusación. Los extremos de los rectos se solapan formando una capa muscular; es una zona débil de la línea media, la incidencia de hernia incisional es alta.

En 1996 Rath y cols. realizan un estudio biomecánico de muestras de línea alba procedentes de cadáveres. Obtuvieron medidas de la elasticidad y capacidad de deformación y de la fuerza de rotura en 3 zonas: supraumbilical, umbilical e infraumbilical. La región infraumbilical mostraba mayor coeficiente de elasticidad que la supraumbilical; sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a la fuerza de rotura entre las distintas zonas estudiadas. También realizaron un estudio morfológico de la línea alba en el que observaron una mayor anchura de ésta a partir de los 45 años en toda su longitud excepto en la zona umbilical. Además, observaron que, en los varones, la región supraumbilical de la línea alba es más ancha que en las mujeres.

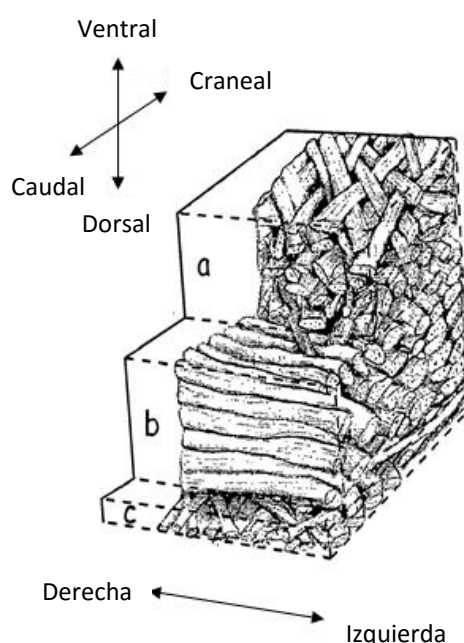
Axer y cols. (2001 a) llevaron a cabo un estudio anatómico de la línea media mediante microscopía láser confocal de barrido y observaron que la línea alba estaba constituida por 3 tipos de fibras de colágeno: fibras oblicuas descendientes de derecha a izquierda (oblicua I), fibras descendientes de izquierda a derecha (oblicuas II) y fibras transversales. Todas estas fibras se entremezclan entre sí en capas adyacentes, de manera que una fibra nunca atraviesa varias capas y dan lugar a una red tridimensional en la que se pueden distinguir 3 zonas diferentes en función de la orientación de las fibras (Figura 3):

La **lámina fibrae oblicuae**, la zona más superficial tiene entre 4 y 6 haces de fibras oblicuas I y II;

La **lámina fibrae transversae**, inferior a la anterior, formada por unas 6 capas de haces de fibras principalmente transversales;

La *lámina fibrae irregularum*, la capa más profunda, constituida por 1 o 2 capas de haces de fibras oblicuas.

De este análisis se desprende que, debido a la concordancia entre la estructura de la zona de transición de la línea media con la línea arcuata de las vainas de los músculos rectos, la línea alba y las vainas deben constituir un sistema cooperante de fibras.



**Figura 3. Orientación de fibras de la línea alba:** a) *lamina fibrae oblicuae*, b) *lamina fibrae transversae*, c) *lamina fibrae irregularum* (tomada de Axer y cols. 2001)

El mismo grupo realizó un trabajo complementario al anterior (Axer y cols. 2001 b) en el que se analizan los diámetros de cada haz de fibras de colágeno. Comprobaron que en la región infraumbilical las fibras de colágeno eran más gruesas que en la supraumbilical, por lo que a ese nivel la línea media tenía un espesor mayor que a nivel supraumbilical.

También observaron que existen variaciones en la disposición espacial de las fibras varía a lo largo de la línea media de forma que en la zona supraumbilical predominan las fibras oblicuas y en la zona infraumbilical las fibras transversales.

Estos dos hechos podrían explicar por qué la mayor parte de la distensión de la línea alba en los procesos de aumento del perímetro abdominal se produce a expensas de la porción inferior de la línea alba y sin embargo es en las zonas umbilical y epigástrica donde se produce mayor incidencia de herniaciones primarias.

Korenkov y cols. (2001) realizaron estudios histológicos y biomecánicos con fragmentos de pared abdominal procedentes de cadáveres y no consiguieron verificar la clasificación de Askar (1977) al no encontrar disposiciones de fibras como las descritas por este autor. Encontraron que la distribución de las fibras era irregular y carecía de patrones de entrecruzamiento simples o triples. Observaron que las fibras de la capa anterior procedían de la aponeurosis de los músculos oblicuos externos y de la parte anterior de la aponeurosis de los oblicuos internos, que se disponían en forma de “tijera” en el plano frontal que se continúa hacia las vainas de los rectos.

En el estudio histológico encontraron que la línea alba de algunos individuos estaba constituida por fibras delgadas que daban lugar a una red laxa con poca resistencia. Otras estaban compuestas por fibras delgadas y gruesas que formaban una red alternando zonas laxas y tupidas. En un tercer tipo de individuos encontraron que las fibras aparecían íntimamente entretejidas y ofrecían mayor resistencia biomecánica que las dos anteriores. Para estos autores, la resistencia de la línea alba no dependería por lo tanto del número de entrecruzamientos entre las fibras, sino de su espesor y densidad.

Grässel y cols. (2005) realizan un trabajo sobre muestras de cadáveres con el fin de determinar la distensibilidad (complianza) de la línea alba en distintos planos (longitudinal y transversal) y correlacionarla con la anisotropía biomecánica de ésta y observan que la complianza de la línea alba es máxima en el plano longitudinal y mínima en el transversal. Estos hallazgos se correlacionan con las observaciones previas de su grupo (Axer y cols. 2001 a).

El **músculo recto del abdomen** es una cinta muscular gruesa y plana que se dispone en la pared anterior, a ambos lados de la línea media, desde el tórax hasta la pelvis. Se origina en la cresta del pubis, entre la espina del pubis y la sínfisis pubiana y asciende verticalmente para insertarse en la apófisis xifoides y en los cartílagos costales V, VI y VII, con forma de triángulo de base superior, midiendo aproximadamente 4 cm en la zona inferior, y creciendo hasta los 10-12 cm de ancho a nivel de su inserción superior. Es un músculo poligástrico, dividido en fragmentos por tres intersecciones tendinosas, dos supraumbilicales y una infraumbilical, aunque en ocasiones existe una inserción infraumbilical adicional. Estas intersecciones son restos del carácter metamérico de esta musculatura y son importantes desde el punto de vista quirúrgico ya que es a este nivel donde se insertan los pedículos vasculonerviosos del músculo recto. Al contraerse, provoca la flexión del tórax y produce un ascenso de la pelvis en retroversión, contribuyendo por un lado a la flexión del tronco y a la espiración, y por otro al equilibrio horizontal de la pelvis.

El **músculo piramidal** es un pequeño músculo situado delante de la porción infraumbilical del músculo recto. Es un músculo rudimentario que puede llegar a faltar por completo hasta en 10% de los casos. Se inserta superiormente en la línea alba, a mitad de camino entre el ombligo y el pubis e inferiormente, en el pubis, entre la sínfisis y la espina del pubis, formando un triángulo de 4 o 5 cm de altura. Está contenido en un desdoblamiento de la hoja anterior de la vaina del recto, pasando entre su cara posterior y la cara anterior del recto, las fibras de la aponeurosis del músculo transversal. Su función al contraerse es tensar la línea alba.

La región costo-ilíaca de la pared abdominal está constituida por tres músculos que orientan sus fibras en direcciones diferentes dando lugar a una capa elástica, pero con gran fuerza contráctil. De superficial a profundo se encuentran: el oblicuo mayor, que orienta sus fibras medial e inferiormente; el oblicuo menor, cuyas fibras se orientan medial y superiormente y el transversal del abdomen, que como su propio nombre indica, está orientado transversalmente en dirección postero-anterior.

El **músculo oblicuo externo o mayor del abdomen** se inserta superiormente a lo largo de la cara externa de las últimas siete u ocho costillas mediante digitaciones que se entrecruzan con las digitaciones de los músculos serrato anterior y el dorsal ancho. Inferiormente, se inserta a lo largo de la mitad anterior de la cresta ilíaca. Su dirección es, por lo expuesto anteriormente, oblicua de arriba abajo, y de atrás hacia delante. Cuando el músculo alcanza el borde lateral del músculo recto en las proximidades de la cresta ilíaca, se convierte en un tendón plano, denominado aponeurosis del oblicuo externo, que se fusionará con la hoja anterior de la aponeurosis del oblicuo interno, cubriendo por delante el músculo recto anterior hasta unirse en la línea media con su homónima del lado opuesto. Esta porción aponeurótica se expande hacia delante y abajo, en las proximidades del pubis se vuelve hacia atrás y hacia arriba, formando el ligamento inguinal o arco crural, configurando un surco, que en parte rodea al cordón espermático, y cuya porción más interna constituye el ligamento de Gimbernat, asimismo en las proximidades de la espina del pubis forma el orificio inguinal externo ([Latarjet y Ruiz Liard 2004](#)). Participa en la función respiratoria que ejerce la pared abdominal y tiene función antigravitatoria ([Escolar 2007](#)). También realiza funciones de desplazamiento corporal, ejerciendo función rotadora cuando la contracción es unilateral y flexora del tronco cuando la contracción es bilateral.

El **músculo oblicuo interno o menor del abdomen** se encuentra en posición intermedia entre el músculo oblicuo externo y el músculo transverso. Cranealmente, su porción lateral se inserta en los cartílagos costales de las tres últimas costillas mientras que su porción medial se transforma en un tendón plano denominado aponeurosis del oblicuo interno que en los dos tercios superiores del músculo recto se desdobra y rodea por delante y por detrás al músculo recto. Caudalmente, su porción postero-lateral se inserta en los dos tercios anteriores del labio intermedio de la cresta iliaca y la porción anterior lo hace en la espina ilíaca y en el tercio externo del ligamento inguinal. En el tercio inferior del músculo recto no se desdobra, sino que pasa por delante del músculo recto y se fusiona con la aponeurosis del músculo transverso. Al igual que el músculo

oblicuo mayor, participa en la función respiratoria de la pared abdominal y en las funciones de rotación y flexión del tronco de manera complementaria a los otros dos músculos anchos, pero también juega un papel importante en el vaciamiento de las vísceras abdominales al deprimir la pared antero-lateral del abdomen hacia abajo y hacia atrás.

El **músculo transverso** es el más profundo de los tres músculos anchos del abdomen. Superiormente, su porción lateral se inserta en el borde interno últimas costillas (VII a XII), a continuación de las inserciones costales del diafragma. Su porción media se transforma, al igual que en el caso de los otros dos músculos anchos, en un tendón plano, la aponeurosis posterior del transverso o fascia transversalis. Éste se inserta postero-lateralmente en la fascia toracolumbar y en las apófisis costiformes de las vértebras lumbares. Inferiormente se inserta en la mitad anterior de la cresta ilíaca, a nivel del labio interno, en la espina iliaca antero-superior y en el tercio lateral del ligamento inguinal. Sus fibras, de orientación transversa se dirigen hacia adelante y se insertan en la línea semilunar de Spiegel, una estructura tendinosa localizada a los lados de los músculos rectos. La aponeurosis anterior se sitúa por detrás del músculo recto en sus dos tercios superiores y por detrás de éste en el tercio inferior. El músculo recto pasa a situarse posterior a la pared a través del arco de Douglas. Al igual que los otros dos músculos anchos, la aponeurosis se fija en la línea alba y se continúa con su aponeurosis contralateral correspondiente. A nivel de su inserción en el tercio lateral del ligamento inguinal, las fibras pierden su orientación horizontal y pasan a formar un arco hacia abajo y medial, para insertarse en el borde lateral de la sínfisis del pubis, por delante del músculo recto, donde coincide con una porción similar del músculo oblicuo interno, con la que se fusiona dando lugar al tendón conjunto u hoz inguinal. Es el motor principal de la espiración, aumentando la presión intraabdominal y elevando el diafragma. También participa en las funciones antigravitatorias y emuntorias de la pared abdominal, pero realiza funciones de desplazamiento corporal como los músculos oblicuos, excepto

colaborar en la extensión del tronco cuando éste está inclinado más de 40° hacia delante.

El desdoblamiento y la fusión de las distintas aponeurosis de los músculos anchos del abdomen va a dar lugar a la **vaina de los rectos**, una lámina fibromuscular que envuelve a cada uno de los músculos rectos del abdomen, y que se fusiona con su homónima a nivel medial dando lugar a la línea alba. Como se mencionaba anteriormente, la constitución anatómica de esta estructura va a variar a lo largo del eje vertical. Se pueden distinguir cuatro porciones ([Latarjet y Ruiz Liard 2004](#)):

Una **porción torácica**, formada anteriormente por la aponeurosis del oblicuo externo y reforzada por el fascículo muscular abdominal del músculo pectoral mayor y posteriormente por la parte medial de los espacios intercondrales de la pared torácica a este nivel;

Una **porción intercondral**, cuando el músculo pectoral mayor ha desaparecido y sólo queda por delante la aponeurosis del oblicuo externo. Posteriormente a este nivel están las fibras musculares del músculo transversario que se inserta en los cartílagos costales VII al IX;

Una **porción abdominal**, constituida por delante por la aponeurosis del oblicuo externo, que está fusionada con la hoja anterior de la aponeurosis del oblicuo interno. Por detrás, la hoja posterior de la aponeurosis del oblicuo interno, fusionada con la aponeurosis del transversario forman la cara posterior de la vaina de los rectos, por encima del arco de Douglas;

Una **porción inferior**, unos 15 cm por encima del pubis, donde las tres aponeurosis pasan por delante del músculo recto, quedando por detrás de éste únicamente la fascia transversalis, que se separa del músculo transversario a este nivel para envolver al músculo recto en solitario.

La **vascularización arterial** de los músculos rectos procede de la arteria epigástrica inferior, que penetra en la vaina del músculo por la hoja posterior, inferiormente al arco de Douglas, atraviesa la fascia transversalis y asciende por la cara posterior del músculo para anastomosarse con la arteria epigástrica superior, una rama terminal de la arteria mamaria interna.

Los músculos anchos reciben su aporte vascular de las seis últimas arterias intercostales y de las cuatro primeras arterias lumbares que irrigan las porciones superior e inferior, respectivamente. Éstas discurren en el plano entre el músculo oblicuo menor y el transversario y perforan lateralmente la vaina del recto para anastomosarse con ramas de la arteria epigástrica ([García Porrero 2003](#)).

Las **venas** discurren paralelas a las arterias. Existen múltiples anastomosis entre ellas y constituyen una vía de comunicación entre los sistemas de la cava superior e inferior.

Los músculos rectos están inervados de forma segmentaria por los **nervios** toracoabdominales o intercostales (raíces T7-T11), por el nervio torácico o subcostal (raíz T12) y por el nervio iliohipogástrico o abdominogenital mayor (raíz L1).

El grupo completo de los músculos anchos del abdomen está inervado por estas mismas raíces nerviosas y además el nervio ilioinguinal o abdominogenital menor (raíz L1).

Los nervios toracoabdominales y el nervio subcostal discurren, junto con los vasos, entre el músculo oblicuo interno y el transversario, dispersándose en forma de abanico hacia delante y abajo. Los nervios VII y VIII son horizontales, el IX y el X oblicuos, siguiendo aproximadamente una línea que uniera el reborde costal con la espina ilíaca antero-superior del lado opuesto y el XI y el XII son también oblicuos, dirigiéndose hacia la mitad interna del arco crural del lado opuesto, aproximadamente ([Latarjet y Ruiz Liard 2004](#)).



Los nervios iliohipogástrico y el ilioinguinal discurren por el fondo abdominal, perforando el músculo transverso a nivel de la cresta iliaca para situarse también entre éste y el músculo oblicuo menor.

Las zonas inervadas por cada nervio se superponen ampliamente entre sí, lo cual es importante desde el punto de vista quirúrgico, ya que la sección de uno de ellos no debilita la pared, siendo necesaria la sección de tres o más troncos nerviosos para que ésta pierda su tono muscular (Latarjet y Ruiz Liard 2004).

Al igual que en el segmento torácico, estos nervios son mixtos sensitivo-motores y reciben raíces cutáneas que recogen la sensibilidad de la piel correspondiente a cada dermatomo.

La disposición en capas parcialmente superpuestas de las diferentes estructuras anatómicas de la pared abdominal da lugar a una estructura que ofrece un equilibrio perfecto entre los requerimientos de rigidez y elasticidad del abdomen, pero existen algunas zonas en las que esta superposición de estructuras no es completa, o directamente no existe refuerzo muscular. Estas zonas se conocen como los **puntos débiles de la pared abdominal** y constituyen las zonas donde con mayor probabilidad aparecerán defectos herniarios de la pared.

Estos puntos son:

El **conducto inguinal**, su formación está relacionada con el descenso de los testículos y la migración de los ovarios durante el desarrollo fetal. Contiene el ligamento redondo del útero y el nervio ilioinguinal en la mujer y el cordón espermático, los vasos cremastérico, testicular y del vas deferens y nervios genitofemoral e ilioinguinal en el hombre. A este nivel existen dos puntos débiles, el **anillo inguinal interno**, que es una abertura de la fascia transversalis situada en el punto medio entre la espina iliaca anterosuperior y la sínfisis del pubis, lateral a los vasos epigástricos inferiores y el **triángulo de Hesselbach**, limitado inferiormente por el ligamento inguinal, lateralmente

por los vasos epigástricos inferiores y medialmente por el borde lateral del músculo recto anterior del abdomen.

La **cicatriz umbilical**, aparece en el lugar donde está implantado el cordón umbilical durante el desarrollo fetal. Cuando éste se corta durante el parto deja exteriormente una cicatriz sobre la piel que se corresponde interiormente con un punto de debilidad en la línea alba;

El **anillo crural**, limitado antero-superiormente por el ligamento inguinal, postero-inferiormente por el ligamento pectíneo (de Cooper), lateralmente por la cintilla ileopectínea y medialmente por el ligamento lacunar (de Gimbernat). Contiene los vasos ilíacos externos y el ganglio de Cloquet;

La **línea alba**, ya descrita anteriormente.

La **línea semilunar de Spiegel**, zona tendinosa de los bordes laterales de los músculos rectos. Va desde el IX cartílago costal hasta el pubis. Formada por la aponeurosis del oblicuo externo, la del oblicuo interno en el punto en el que se divide para envolver al músculo recto, y el músculo transverso por encima de la línea arcuata de Douglas.

El **cuadrilátero de Grynfelt o trígono lumbar superior**. Formado por el borde del músculo serrato menor por arriba y por detrás, por los músculos espinales por detrás y por debajo, por el músculo oblicuo interno por debajo y por delante y por el borde de la XII costilla por delante y por arriba. Su fondo está compuesto únicamente por el músculo transverso.

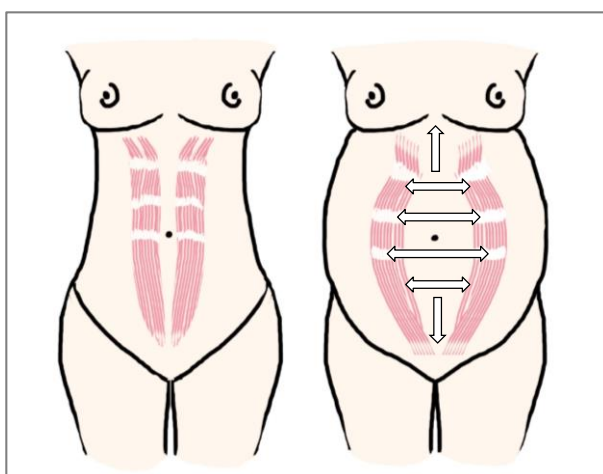
El **triángulo de Petit o trígono lumbar inferior**. Comprendido entre la cresta iliaca, el borde posterior del oblicuo externo y el borde anterior del dorsal ancho. En su fondo sólo está el oblicuo interno.

## 1.2 DEFECTOS HERNIARIOS DE LA PARED ABDOMINAL

### 1.2.1 Definición, etiología y clasificación

Una hernia abdominal es un defecto en la pared muscular y fascial a través del cual protruye contenido de la cavidad abdominal. Las características importantes de una hernia son el orificio (el defecto en la capa aponeurótica del abdomen) y el saco herniario (evaginación de peritoneo). La hernia es **interna** cuando el saco se mantiene dentro de la cavidad visceral y **externa** (las más frecuentes) cuando el saco herniario sale completamente a través de la pared abdominal.

Las hernias de la pared abdominal sólo ocurren en áreas en que la aponeurosis carece del refuerzo que proporciona el músculo estriado. Estas áreas pueden aparecer bien por alteraciones congénitas en el desarrollo de las estructuras musculares o bien por el deterioro de estas estructuras como consecuencia del envejecimiento o de patologías que aumentan la presión intraabdominal (*Figura 4*) o el daño que sufren como consecuencia de la cirugía o la colocación de estomas.



**Figura 4.** Esquema de la distensión que sufre la pared del abdomen durante el embarazo y otros procesos que cursan con aumento del perímetro abdominal.

Consecuentemente, cabe esperar que los sitios más comunes para la aparición de hernias de contenido abdominal sean la ingle, la región umbilical, la línea alba, la línea semilunar de Spiegel, el diafragma y los puntos correspondientes a incisiones quirúrgicas. Otros sitios que cumplen con la definición de punto débil de la pared abdominal son el perineo, el triángulo lumbar superior de Grynfelt, el triángulo lumbar inferior de Petit y los agujeros obturador y ciático de la pelvis, pero la aparición de hernias en estos puntos es notablemente menos frecuente que en los anteriores.

Existen muchos tipos de hernias, en función de su etiología, localización anatómica, tratamiento quirúrgico, evolución y tamaño. No es objeto de este trabajo profundizar en todos los tipos de patología herniaria, pero sí es importante incluir una breve definición de cada uno de ellos con el fin de acotar el marco en el que se ha realizado este estudio.

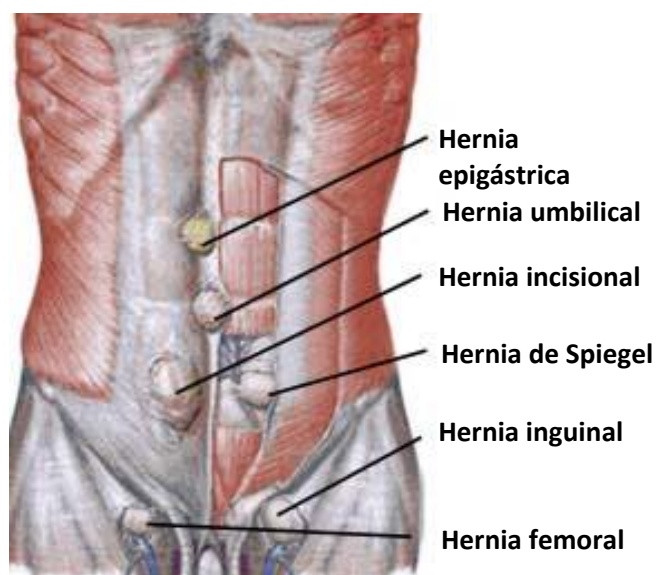
#### Clasificación etiológica

- **Hernia congénita o primaria:** se produce como consecuencia de un defecto en el desarrollo.
- **Hernia adquirida no traumática:** se produce por factores que aumentan la presión intraabdominal como el embarazo, la presencia de cirrosis con ascitis, el estreñimiento o la realización de grandes esfuerzos físicos (*Figura 4*).
- **Traumática o incisional:** por factores traumáticos como la cirugía o la colocación de estomas. Las hernias quirúrgicas se deben a la presencia de una tensión excesiva que produce una cicatrización inadecuada (*Figura 5*).

### Clasificación topográfica

- **Hernia inguinal:** protrusión de contenido abdominal por un punto débil de la región inguinal (*Figura 5*). Puede ser:
  - **Indirecta:** el contenido abdominal atraviesa el anillo inguinal interno, por fuera de los vasos epigástricos, desciende por el canal inguinal, paralelo al cordón espermático en el hombre y al ligamento redondo en la mujer y con el tiempo suele llegar al escroto en los hombres o a los labios mayores en las mujeres (mucho menos). Son el tipo de hernia abdominal más habitual, siendo 25 veces más frecuentes en hombres que en mujeres.
  - **Directa:** el contenido abdominal protruye a través de un defecto en la pared posterior del canal inguinal, en el área del triángulo de Hesselbach, independiente del anillo inguinal, por dentro de los vasos epigástricos. Puede penetrar el canal inguinal y de ahí pasar al escroto (aunque esto es infrecuente), pero discurre fuera de la túnica vaginal, sin formar parte de la envoltura cremastérica del cordón. Son mucho menos frecuentes que las hernias indirectas y son más comunes en adultos mayores de 45 años.
- **Hernia femoral o crural:** el contenido abdominal protruye por el orificio crural, por debajo del ligamento inguinal. Puede ser pre, inter o extravascular, pero lo más frecuente es que se sitúe medial a la vena femoral. Son mucho menos frecuentes que las hernias inguinales directas e indirectas, constituyendo menos del 10% de toda la patología herniaria de la región. ([Kingsnorth y LeBlanc 2003](#)) (*Figura 5*).
- **Hernia umbilical:** la protrusión de contenido abdominal se produce en el punto de implantación del cordón umbilical, el anillo umbilical remanente, aunque algunos autores postulan que es realmente “para-umbilical” y se produce a través de la decusación de fibras de la línea alba adyacente a la cicatriz umbilical y no a través de ésta ([Jackson y Moglen 1970](#), [Askar 1984](#)). Es una hernia muy común en niños y en

situaciones de aumento del perímetro abdominal que producen una distensión de los músculos rectos a nivel de la línea alba como la obesidad o el embarazo. Constituyen entre el 6 y el 14% de toda la patología (Perrakis y cols. 2003) (Figura 5).



**Figura 5.** Tipos de hernias de la pared abdominal anterior (modificada de *Anatomy of human body*. Henry Gray 1918).

- **Hernia epigástrica:** aquella que aparece en la porción supraumbilical de la línea alba. Son más frecuentes en los hombres entre 25 y 50 años de edad. Hasta 20% son múltiples. Son menos del 4% de las hernias de la pared abdominal (Perrakis y cols. 2003) (Figura 5).
- **Hernia de Spiegel:** es un tipo de hernia ventral que atraviesa la fascia de Spiegel, formada por la unión entre la línea semilunar y el borde lateral del músculo recto, por encima de los vasos epigástricos. Son hernias infrecuentes (<1%) (Figura 5).
- **Hernia lumbar:** protrusión de grasa preperitoneal o peritoneo con o sin contenido abdominal a través del triángulo superior de Grynfelt o el triángulo inferior de Petit, justo por debajo de la XII costilla. Son hernias infrecuentes.

- **Hernia parastomal:** aparece en el punto de salida de un estoma al exterior de la cavidad abdominal. Son más habituales en las colostomías que en las ileostomías, y en todos los casos, son más frecuentes cuando el estoma está situado en la línea semilunar en lugar de en la vaina del recto, por lo tanto, lo más común es que sean laterales al estoma.

Es necesario apuntar que en el seno de las hernias umbilicales y ventrales en el que está hecho este trabajo, se habla de **hernias incisionales** cuando se trata de hernias que aparecen en el punto en el que se ha realizado una intervención quirúrgica previamente y de **hernias primarias** en todos los casos en que el defecto herniario no es consecuencia de la cirugía, incluyendo las congénitas y las adquiridas no traumáticas.

#### Clasificación según su condición

- **Hernia reductible o simple:** el contenido de la hernia puede regresar al interior de la cavidad abdominal bien por si misma (**hernia reductible espontáneamente**) o bien mediante manipulación (**hernia reductible manualmente**). Puede ser **coercible** cuando el contenido se mantiene dentro de la cavidad tras las maniobras reductoras o **incoercible**, cuando el contenido herniario vuelve a protruir hacia el exterior de forma espontánea o con esfuerzos pequeños.
- **Hernia irreductible:** aquella en la que no es posible devolver la víscera al interior de la cavidad abdominal. A su vez puede ser:
  - **Incancerada:** es dolorosa y si contiene intestino puede generar un cuadro de oclusión intestinal, pero no tiene compromiso vascular.
  - **Estrangulada:** existe compromiso vascular del contenido herniario. Esto ocurre en hernias cuyo orificio es muy pequeño, pero que tienen un saco herniario grande. En este caso está contraindicado tratar de reducir la hernia mediante manipulación manual y requieren tratamiento quirúrgico urgente.

En los últimos años se ha incrementado el afán por estudiar y conocer los determinantes del éxito o el fracaso de las técnicas de reparación de los diferentes tipos de hernias que existen para asegurar un buen resultado en el tratamiento de estas patologías. Existe consenso en la comunidad quirúrgica en que uno de los instrumentos necesarios para ello es el desarrollo de una clasificación estandarizada, con una nomenclatura homogénea y globalmente extendida que permita comparar los resultados de las diferentes técnicas para comprender mejor las implicaciones clínicas, económicas y sociológicas de la reparación herniaria ([Goderich 2006](#)).

Dentro de la mayoría de estos tipos de hernias existen algunas clasificaciones específicas en función de su topografía, tamaño y características particulares. Es de sobra conocida la clasificación de Cooper y Hesselbach de las hernias inguinales expuesta anteriormente, que data de 1840 y existen múltiples clasificaciones modernas, siendo la más reciente la propuesta por la European Hernia Society (EHS), concretamente por [Miserez en 2007](#), sin embargo, en otros tipos de hernias, como es el caso de las hernias ventrales, no existía hasta hace poco una clasificación estandarizada.

### 1.2.2 Hernias ventrales: concepto y clasificaciones

Se engloba en la categoría de hernias ventrales a las hernias umbilicales y epigástricas primarias. Ambos tipos de hernias son defectos que se producen a través de la línea alba, que de por sí constituye un punto débil al ser únicamente una estructura tendinosa y carecer del refuerzo que proporciona la presencia de musculatura. Esta debilidad se acentúa considerablemente cuando se desarrollan procesos que provocan una distensión de la pared abdominal, como la obesidad, el embarazo o la presencia de ascitis. Esta distensión se produce mayoritariamente a expensas de la línea alba, y genera una gran tensión en los músculos anteriores del abdomen, que contribuye al deterioro del tejido y favorece la aparición de hernias a este nivel.



Las hernias umbilicales primarias constituyen el segundo tipo más frecuente de defecto de la pared abdominal, representando el 6-14% de toda la patología herniaria mientras que las hernias epigástricas primarias constituyen menos del 4% de los casos (Perrakis y cols. 2003). El 90% de los pacientes con hernias umbilicales son mujeres multíparas u obesas, sin existir diferencias entre razas (Kingsnorth y LeBlanc 2003), sin embargo, las hernias epigástricas son tres veces más frecuentes en el sexo masculino.

Como se ha mencionado anteriormente, hasta el año 2009 no ha sido posible obtener una clasificación simple, reproducible e internacionalmente aceptada para las hernias ventrales, tanto primarias como incisionales (Muysoms 2009).

Ya en el año 2000, algunos autores como Schumpelick y cols. y Chevrel y Rath postularon que era necesario desarrollar una clasificación de estas características para las hernias ventrales y propusieron sus propias clasificaciones.

Schumpelick y cols. (2000) hacen una clasificación de las hernias incisionales basándose en el *tamaño del defecto*, el *aspecto de la hernia con el paciente de pie y en decúbito supino*, la *localización de la incisión* y el *número de reparaciones previas* y describe cinco categorías de hernias.

Chevrel y Rath (2000) por su parte, elaboran una clasificación sencilla con información fácil de obtener pero que no consiguió popularizarse en la literatura. La clasificación está basada en tres parámetros: la *localización* de la hernia en la pared abdominal, dividiéndolas en mediales (M1-M4) y laterales (L1-L4); el *tamaño* de la hernia, considerando que el parámetro más importante es la anchura del orificio herniario más que la superficie del defecto, la longitud de la hernia o el tamaño del saco herniario, describiendo cuatro grupos (W1-W4); y por último el *número de recidivas* (R0, R1, R2, ...).

En 2001, Korenikov y cols. publican las conclusiones de un panel de expertos organizado por la EHS con el fin de desarrollar una clasificación de las hernias

---

incisionales y su tratamiento quirúrgico más indicado que pueda utilizarse universalmente. En esta reunión no se llega a desarrollar una herramienta de clasificación completa, pero sí plantean qué parámetros deben estar incluidos en una posible clasificación futura. Estos parámetros son: la *localización* (modificando la clasificación de [Chevrel y Rath \(2006\)](#)) distinguen entre hernias verticales (línea media encima o debajo del ombligo, línea media incluyendo el ombligo, paramediana derecha o izquierda), transversales (a la derecha o a la izquierda encima o debajo del ombligo, cruzando o no la línea media) y oblicuas (a la derecha o a la izquierda encima o debajo del ombligo y combinadas: línea media + oblicua, línea media parastomal, etc.); el *tamaño*, distinguiendo en pequeñas (< 5 cm de ancho o de largo), medianas (5-10 cm de ancho o largo) y grandes (> 10 cm de ancho o largo); la *recurrencia* (hernia incisional primaria, hernia incisional recurrente 1, 2, 3, etc.), el *tipo de hernioplastia*: técnica de Mayo, adaptación, implantación de prótesis, etc.; la *posibilidad de reducirla manualmente* (reductible o irreductible) y la *presencia o no de síntomas*. A pesar de ser un buen punto de partida, al no ser una clasificación como tal, su uso no se ha extendido.

Otros autores, [Ammaturo y Bassi \(2005\)](#) sugieren emplear la clasificación de [Chevrel y Rath \(2006\)](#) con un parámetro adicional: el *ratio entre la superficie de la pared abdominal anterior y la superficie del defecto*. Estos autores encuentran que cuando este ratio es inferior a 15 mmHg, existe una elevada tensión a nivel de la pared y por lo tanto se debe corregir el defecto empleando una prótesis. Para los autores, este parámetro debería incluirse como uno más en la clasificación de las hernias de la pared abdominal ya que modifica el abordaje terapéutico que se debe realizar.

[Dietz y cols. \(2006\)](#) consideran que ninguna de las clasificaciones propuestas hasta 2007 es válida ya que ninguna ha logrado popularizarse lo suficiente en los 5 años posteriores a su publicación. Para estos autores, la clasificación más completa existente hasta el momento es la de [Chevrel y Rath \(2006\)](#), pero consideran que tiene un inconveniente muy importante: no tiene en cuenta factores de riesgo con valor pronóstico de recidivas y no es lo suficientemente clara. Proponen por lo tanto una

---

clasificación alternativa con cuatro variables: *si la hernia es primaria o recurrente* (r1, r2, r3, etc.), la *morfología/localización de la hernia* (mediana (m), mediana con un ángulo subcostal estrecho (m+sc), umbilical (u), suprapúbica (sp), subcostal (sc), transversal (t), lumbar (l), paramediana (pm) u otra (nc)), *superficie del defecto en cm* y *factores de riesgo* (IMC > 25, género masculino, tabaquismo, contaminación de la herida, edad > 45 años, enfermedades concomitantes, 2 intervenciones en menos de un mes o más de 2 en un año y complicaciones posoperatorias). En función de estos factores otorgan a cada paciente una categoría que se corresponde a su vez con el procedimiento quirúrgico más apropiado para dicho paciente.

En el año 2007, durante el XXIX Congreso de la EHS su presidente aborda la cuestión de la carencia de una clasificación universal de las hernias ventrales e incisionales que haga posible la comparación de los resultados obtenidos en diferentes estudios, como ha ocurrido en el caso de las hernias inguinales ([Miserez 2007](#)). Desde este momento surge un proyecto común de algunas de las sociedades que conforman la EHS (la Belgian Section for Abdominal Wall Surgery y la Dutch Hernia Society) que se reúnen para debatir la creación de una nueva clasificación para las hernias ventrales primarias e incisionales que pueda convertirse en la clasificación propia de la EHS, otorgándole un mayor peso, con el objetivo de que se popularice su uso.

Como se ha mencionado anteriormente, el objetivo principal de esta clasificación es permitir una descripción estandarizada de las hernias con el fin de poder comparar diferentes poblaciones y estudios. El siguiente objetivo es poder recopilar los resultados que se obtienen con las diferentes técnicas de reparación que existen en los distintos estudios y poder emplear la información para desarrollar guías clínicas y recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia ([Muysoms 2009](#)).

En primer lugar, es necesario decidir si las hernias ventrales primarias y las hernias ventrales incisionales deben estar incluidas en la misma clasificación o si deben ir en clasificaciones independientes. Al tratarse de entes de etiopatogenia diferente, se

decide separar las hernias no incisionales (primarias o ventrales) de aquéllas que aparecen sobre una incisión previa. Se excluye las hernias parastomales de esta clasificación por el mismo motivo. En cierta manera son hernias incisionales, pero tienen consideraciones etiopatogénicas y terapéuticas propias y por lo tanto constituyen un grupo por sí mismas. Acuerdan también evitar utilizar el término “hernia incisional primaria” para evitar confusiones. En el caso de una hernia que recidiva tras la reparación de una hernia primaria, ésta pasaría a pertenecer al grupo de las hernias incisionales.

Se emplea un formato similar al de la clasificación de las hernias inguinales de la EHS, con un formato de cuadrícula con el fin de que sea lo más sencilla posible, aunque esto suponga algunas limitaciones en el número de variables que se pueden incluir en la clasificación.

Para seleccionar las variables que se incluyen en la clasificación, se hace inicialmente una valoración de las variables recogidas en las clasificaciones anteriormente mencionadas con el fin de encontrar un equilibrio entre las variables que son útiles y necesarias y el nivel de complejidad de la clasificación.

### **Hernias primarias**

Se clasifican en función de dos parámetros: su *localización* y su *tamaño* (Tabla I).

En cuanto a la ***localización***, se distinguen dos tipos de hernias:

- *En la línea media*: distinguiendo entre umbilicales (aquéllas que aparecen sobre la cicatriz umbilical) y epigástricas (aquéllas que aparecen por encima de la cicatriz umbilical).
- *Laterales*: divididas en hernia de Spiegel (atraviesa la fascia de Spiegel) y hernia lumbar (protruye a través del cuadrilátero de Grynfelt o del triángulo de Petit).

A su vez, todas estas hernias pueden clasificarse en función de su **tamaño**. La mayoría de las hernias primarias de la pared abdominal suelen ser un defecto circular u ovalado, por lo tanto, su tamaño puede describirse con una única medida, en este caso el diámetro en centímetros pudiendo hablar de tres tamaños:

- *Pequeñas:* <2 cm
- *Medianas:* 2-4 cm
- *Grandes:* > 4 cm

Se decide por consenso que, dada la simplicidad de la clasificación, es preferible utilizar una nomenclatura descriptiva en la clasificación (epigástrica, umbilical, grande, pequeña...) a una basada en códigos como la de [Chevrel y Rath \(2006\)](#) (M1, M2, L1, L2...).

La clasificación queda recogida en una tabla de 6x5 que resulta sencilla de emplear para cualquier profesional del ámbito quirúrgico.

Hernias Primarias de la Pared Abdominal (EHS)		Diámetro (cm)	Pequeña (< 2 cm)	Mediana (2-4 cm)	Grande (> 4 cm)
Línea media	Epigástrica				
	Umbilical				
Lateral	Spiegel				
	Lumbar				

**Tabla I.** Clasificación de la EHS de las hernias primarias de la pared abdominal (modificado de Muysoms y cols. 2009).

### **Hernias incisionales**

La tarea de desarrollar una clasificación que cumpla las características mencionadas anteriormente es mucho más compleja en el caso de las hernias incisionales que en el de las hernias ventrales primarias o en las inguinales debido a la enorme diversidad que existe dentro de este grupo, pero es precisamente esta heterogeneidad la que hace necesaria una clasificación para este tipo de patología herniaria.

En primer lugar, es necesario definir qué entidades quedan recogidas bajo el término “hernia incisional”. Se emplea la definición propuesta por [Korenkov](#) en 2001: “cualquier orificio con o sin bulto, situado en el área de una cicatriz quirúrgica que es perceptible o palpable mediante examen clínico o técnicas de imagen”.

Existe consenso en que la localización de la hernia y el tamaño del defecto son variables indispensables para su clasificación, pero no así para la inclusión de otras variables como el número de recidivas o los factores de riesgo. Se entiende que incluir estas variables aumentaría notablemente la complejidad de la clasificación sin ofrecer grandes beneficios y por lo tanto se decide que, si bien estas variables y factores de riesgo deben incluirse en un registro europeo de hernias, no deben formar parte de la clasificación como tal.

Para definir la **localización** de las hernias, deciden emplear una nomenclatura con formato de código similar a la de [Chevrel y Rath \(2006\)](#) (M1, M2, M3...), pero combinándola con una descriptiva, que sea más evidente y comprensible. También siguiendo el ejemplo de la clasificación de [Chevrel y Rath \(2006\)](#) dividen el abdomen en dos zonas: medial y lateral.

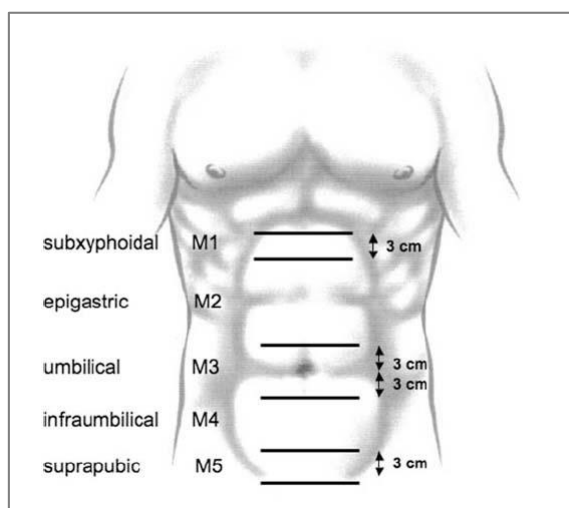
El *área medial* es aquella comprendida entre la apófisis xifoides del esternón, el hueso del pubis y los dos márgenes laterales de la vaina de los rectos. En dirección vertical, toman el ejemplo de la clasificación de [Chevrel y Rath \(2006\)](#), que dividen el

abdomen en tres zonas y lo amplían a cinco, entendiendo que las hernias que están en la vecindad de estructuras óseas deben estar en grupos diferentes ya que su abordaje terapéutico es diferente y tienen un riesgo de recurrencia aumentado.

De craneal a caudal, distinguen pues cinco áreas mediales (*Figura 6*):

- *M1/subxifoidea*: de la apófisis xifoides hasta 3 cm por debajo de ésta.
- *M2/epigástrica*: desde 3 cm por debajo de la apófisis xifoides hasta 3 cm por encima del ombligo.
- *M3/umbilical*: desde 3 cm por encima hasta 3 cm por debajo del ombligo.
- *M4/infraumbilical*: desde 3 cm por debajo del ombligo hasta 3 cm por encima del pubis.
- *M5/suprapúbica*: desde 3 cm por encima del pubis hasta el hueso pubiano.

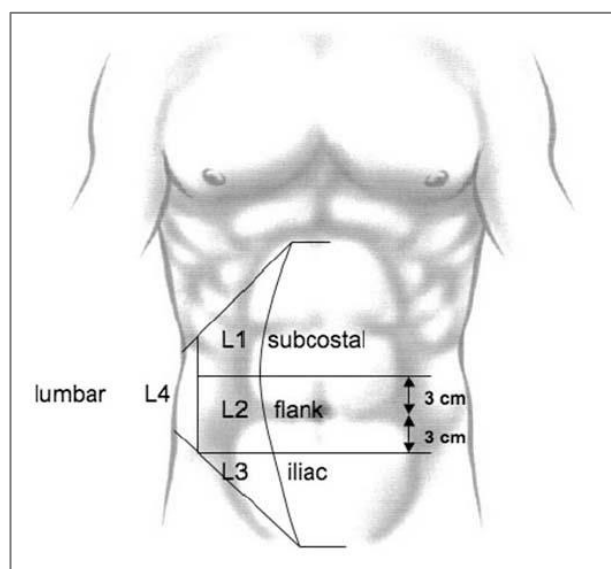
Cuando las hernias ocupen más de un área, se deben considerar como de aquélla que es más compleja o más representativa de la hernia. En orden de importancia: M1 > M5 > M3 > M2 > M4.



**Figura 6. Zonas determinadas para la clasificación de las hernias incisionales mediales por la EHS** (tomada de Muysoms y cols. 2009). Subxiphoidal: subxifoidea, epigastric: epigástrica, umbilical: umbilical, infraumbilical: infraumbilical, suprapubic: suprapúbica.

Los bordes horizontales del *área lateral* son el reborde costal y la región inguinal y los verticales, el borde lateral de la vaina de los rectos y la región lumbar. En función de su localización cráneo-caudal se distinguen cuatro tipos (*Figura 7*):

- *L1/subcostal*: entre el reborde costal y una línea horizontal que pasa 3 cm por encima del ombligo.
- *L2/de flanco*: lateral a la vaina de los rectos, desde 3 cm por encima hasta 3 cm por debajo del ombligo.
- *L3/iliaca*: entre la línea horizontal que pasa 3 cm por debajo del ombligo y la región inguinal.
- *L4/lumbar*: latero-dorsal a la línea axilar anterior.



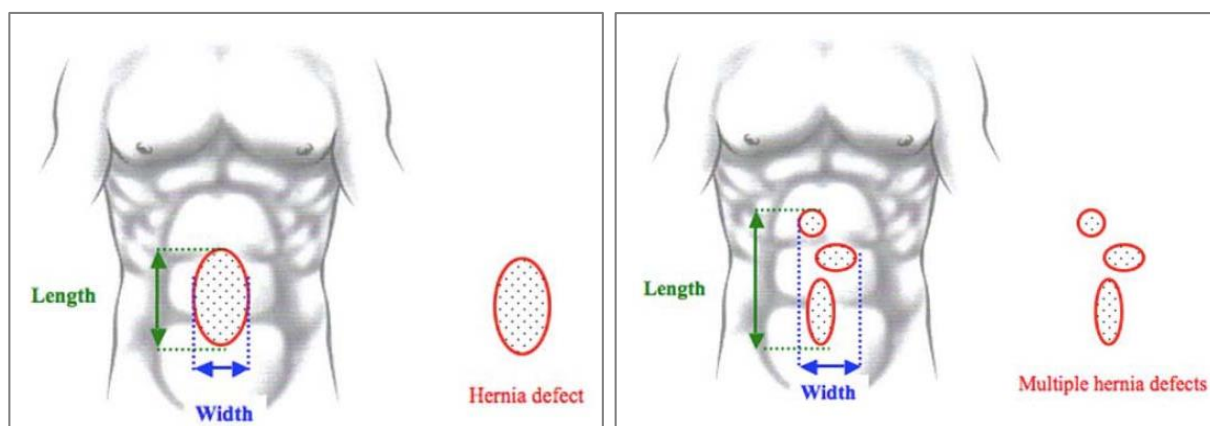
**Figura 7.** Zonas determinadas para la clasificación de las hernias incisionales laterales por la EHS (tomada de Muysoms y cols. 2009). Subcostal: subcostal, flank: flanco, iliac: iliaco, lumbar: lumbar.

En el caso de las hernias incisionales, al contrario que ocurre con las hernias ventrales primarias, el defecto no necesariamente tiene que ser redondo, por lo tanto, son necesarias dos medidas para poder calificar el defecto: la **longitud** (entendida como la distancia vertical máxima en centímetros existente entre los márgenes craneal y



caudal del defecto en centímetros) y la **anchura** (definida como la distancia horizontal máxima existente entre los márgenes laterales del defecto en centímetros). En caso de tratarse de varios defectos herniarios, estas medidas se realizarían entre los bordes (verticales y horizontales, respectivamente) de los defectos más alejados entre sí.

No se logra alcanzar un consenso en cómo convertir las medidas del defecto en una única variable (superficie del defecto en  $\text{cm}^2$ ) que permitiera darle a la tabla un formato de dos dimensiones, similar al de la tabla de clasificación de las hernias ventrales primarias ya que, al tener formas diferentes y poder tratarse de defectos múltiples, la posibilidad de realizar una estimación correcta de la superficie del defecto es limitada (*Figura 8*). Se decide por lo tanto incluir las variables por separado en la tabla y hacer una clasificación semi-cuantitativa del tamaño del defecto en función de la **anchura del defecto** únicamente (< 4 cm, 4-10 cm, > 4 cm). Para evitar confusiones con la clasificación de las hernias primarias, se decide emplear una nomenclatura con formato de código (W1, W2 y W3 respectivamente) en lugar de la tradicional “pequeño, mediano y grande”.



**Figura 8.** Definición de la anchura de las hernias incisionales para las hernias únicas (arriba) y múltiples (abajo) por la EHS (tomada de Muysoms y cols. 2009). Length (verde): longitud, width (azul): anchura, hernia defect (rojo): defecto herniario.

La existencia de **recidivas** de la hernia sobre un defecto previo es un dato relevante para los expertos que desarrollan esta clasificación, pero no así el número de recidivas por lo tanto se incluye esta variable en formato dicotómico “sí o no” en la tabla, pero no el número de reparaciones previas (*Tabla II*).

Hernias Incisionales (EHS)			
Línea media	Subxifoidea	M1	
	Epigástrica	M2	
	Umbilical	M3	
	Infraumbilical	M4	
	Suprapúbica	M5	
Lateral	Subcostal	L1	
	Flanco	L2	
	Ilíaca	L3	
	Lumbar	L4	
¿Hernia incisional recurrente?		Sí	No
Longitud	cm	Anchura	cm
Anchura	W1	W2	W3
Cm	< 4 cm	4-10 cm	> 10 cm

**Tabla II.** Clasificación de la EHS de las hernias incisionales de la pared abdominal (modificado de Muysoms y cols. 2009).

### 1.3 REPARACIÓN DE HERNIAS VENTRALES

El problema de las hernias ventrales no radica únicamente en el dolor y las molestias que ocasionan al paciente, disminuyendo significativamente su calidad de vida, aunque esto sólo ya sea indicación de cirugía (Kingsnorth y LeBlanc 2003). Este tipo de defectos de la pared conllevan además un riesgo de desarrollo de complicaciones que son hasta tres veces más frecuentes en las hernias umbilicales que en las femorales tales como la incarceration (Morgan y cols. 1970) y el estrangulamiento de contenido abdominal (frecuentemente colon transverso y estómago) que se asocian con una elevada morbilidad (Deerenberg y cols. 2015), condicionada también por la edad del paciente, la presencia de enfermedades concomitantes, arterioesclerosis, obesidad y diabetes mellitus.

Estas consideraciones hacen que tanto su prevención como su tratamiento precoz y la prevención de recidivas sean de gran importancia.

Las indicaciones absolutas para su reparación serían la obstrucción y la estrangulación. La irreductibilidad no es una indicación absoluta. En general, la cirugía electiva está indicada en prácticamente todos los pacientes en los que no existan contraindicaciones quirúrgicas graves (comorbilidad cardiovascular o respiratoria, ascitis,). En el caso de los pacientes con ascitis, será necesario corregir la ascitis y garantizar la asepsia antes de realizar la reparación de la hernia.

#### 1.3.1 Técnicas de reparación

Las técnicas de reparación de los defectos ventrales (tanto primarios como incisionales) de la pared abdominal han evolucionado notablemente desde los primeros procedimientos. Pueden dividirse en dos grandes grupos: las **herniorrafias** (aproximación de los bordes del defecto y sutura de los mismos sin empleo de material

protésico) y las **hernioplastias** (corrección del defecto empleando material protésico de algún tipo, tanto por vía abierta como laparoscópica), cuya función puede ser de refuerzo de la pared abdominal después de su reconstrucción, o incluso de sustitución de un segmento de pared cuando no es posible la reconstrucción.

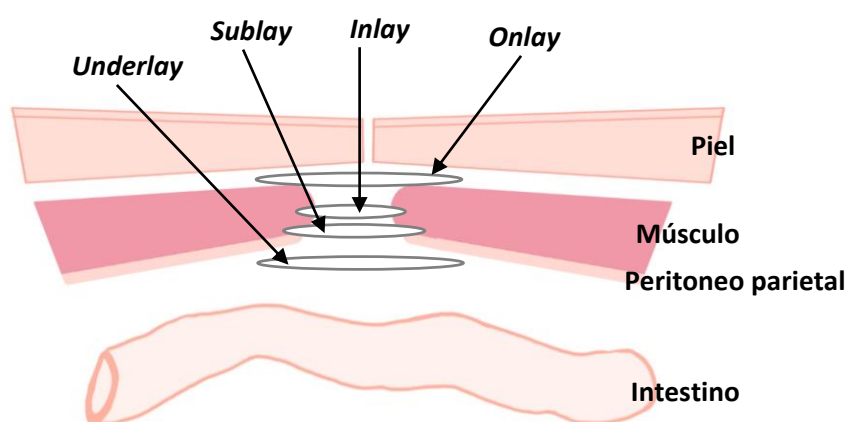
#### 1.3.1.1 Herniorrafia simple

- **Cierre simple del defecto:** cierre del defecto herniario mediante sutura interrumpida. Indicada únicamente en el caso de defectos herniarios de menos de 1 cm, típicamente hernias que se desarrollan en el lugar de inserción de un trócar de laparoscopia (Burger y cols. 2004).
- **Técnica de duplicación de Mayo:** aproximación de los bordes del defecto para que el borde superior quede superpuesto 2 o 3 cm sobre el borde inferior con 2 filas de puntos. Este procedimiento de superposición horizontal fue descrito por W. J. Mayo como “chaleco sobre pantalón” y se basa en una técnica empleada por Championnière en el suelo inguinal (Mayo 1899, Paul y cols. 1998, Luijendijk y cols. 2000).
- **Técnica de separación de los componentes:** descrita por Ramírez y cols. en los años 90, esta técnica propone separar los diferentes componentes del paquete muscular (músculos rectos y oblicuos externo e interno) para dar a cada componente mayor movilidad, permitiendo su mejor aproximación. El objetivo principal de esta técnica es evitar tener que utilizar injertos tisulares o protésicos en defectos de gran tamaño (Ramírez y cols. 1990, Van Geffen y cols. 2005). Debido a que las tasas de recidiva con esta técnica son relativamente altas (superando el 30% en series como la de Vries Reilingh y cols. 2007) esta técnica se ha modificado introduciendo el uso de material protésico, consiguiendo una reducción significativa de la tasa de recurrencia (Adekunle y cols. 2013).

### 1.3.1.2 Hernioplastias

- **Técnica de *onlay*, supra-aponeurótica o pre-muscular de Chevrel:** cierre del defecto herniario mediante una sutura continua y posterior colocación de una malla sobre la fascia anterior que sobresalga 4-5 cm por los bordes proximal y distal del defecto y sutura con puntos sueltos alrededor del borde de la prótesis y por la línea media para evitar que quede un espacio hueco. Finalmente se vaporizan 2 ml de Tissucol®, un adhesivo de fibrina humana sobre la superficie de la malla y se cierra el subcutáneo y la piel. Existe una variante de la técnica en la que no se cierra el defecto, pero cerrar el defecto herniario disminuye la superficie de contacto de la malla con el tejido celular subcutáneo evitando la aparición de seromas, y debe hacerse siempre que sea posible (siempre que no exista demasiada tensión en los bordes) (Figura 9).
- **Técnica de *inlay* o *bridging*:** malla suturada a los bordes del defecto herniario, en línea con la aponeurosis, haciendo de puente entre los bordes. Tiene un alto índice de recidivas y otras complicaciones como la formación de seromas ya que la prótesis queda en contacto con el tejido celular subcutáneo, quedando un hueco entre ellos. Esta técnica sólo está indicada en casos en que el defecto sea tan grande que no pueda ser cerrado con ningún otro método (Figura 9).
- **Técnica retro-rectal, pre-peritoneal o *sublay* de Rives-Stoppa:** colocación de la malla en situación preperitoneal/retromuscular con un solapamiento de al menos 5 cm en todas direcciones. Fijación perimetral de la malla y cierre sin tensión de la vaina de los rectos reconstruyendo la línea alba. Ésta técnica ha sido la más empleada durante casi 3 décadas para la reparación de hernias ventrales e incisionales, independientemente del tamaño del defecto herniario. Sus defensores argumentan que al estar rodeada por tejido nativo por sus dos vertientes (por la vaina de los rectos en su vertiente superior y por peritoneo en su vertiente inferior) se asocia con un menor número de infecciones del sitio quirúrgico y una menor tasa de recurrencias al estar doblemente reforzada (Figura 9).

- **Técnica de *underlay*:** técnica similar a la de Rives-Stoppa en cuanto al solapamiento de malla necesario y el método de fijación, pero colocando la malla en situación intraperitoneal. Para esta técnica son necesarias prótesis con protección frente a adherencias intestinales en su vertiente peritoneal (*Figura 9*).
- **Técnica mixta o de “sándwich”:** se coloca un segmento de malla en posición *sublay* y otro en posición *onlay*. Poco empleada.
- **Técnica laparoscópica “IPOM”:** descrita por primera vez en 1993 por LeBlanc y Booth. Proviene de las siglas en inglés de *intraperitoneal onlay mesh*. Algunos autores (Dietz y cols. 2006) sugieren cambiar este nombre por IPEM, dejándolo en “intraperitoneal mesh” ya que el término *onlay* puede inducir a error. La prótesis se coloca sobre el plano muscular desde la perspectiva laparoscópica, es decir que queda a nivel retroperitoneal y sería *inlay* desde la perspectiva convencional. La técnica es muy similar a la empleada para la corrección laparoscópica de hernias inguinales. La reparación se hace colocando la prótesis sobre el defecto desde el interior de la cavidad, fijándola con grapas a la vertiente peritoneal de la pared muscular anterior, quedando en contacto con las vísceras. Para esta técnica son necesarias prótesis con protección frente a adherencias intestinales.



**Figura 9.** Localización de los implantes en las diferentes técnicas de reparación herniaria (modificado de Dietz y cols. 2006).

## 1.4 MATERIALES PROTÉSICOS EN REPARACIÓN HERNIARIA

El campo de aplicación de los materiales biológicos y artificiales en el ámbito quirúrgico es uno de los que más está creciendo. Desde los implantes empleados en cirugía cardiovascular o traumatología hasta la fabricación de miembros artificiales que sustituyen estética y funcionalmente a miembros amputados, el desarrollo de biomateriales está permitiendo a la medicina, y especialmente a la cirugía, ofrecer soluciones a problemas funcionales importantes que tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes.

Uno de los ámbitos en los que con mayor frecuencia se emplean biomateriales es el de la reparación de defectos herniarios de la pared abdominal, donde se ha constatado que el empleo de prótesis disminuye significativamente las recidivas, pero estos resultados siguen siendo subóptimos (Fischer y cols. 2015) y es por tanto necesario continuar trabajando en el desarrollo de nuevos materiales.

Según Dietz y cols. (2006) los objetivos fundamentales de la reparación de un defecto herniario son:

- i) la reconstrucción anatómica de la pared abdominal con,
- ii) la mínima implantación de materiales aloplásticos y
- iii) evitar someter a los tejidos a tensión innecesaria.

Estos son aspectos muy importantes a considerar en el contexto de una patología que clásicamente ha tenido tasas de recidivas que han llegado al 37% en algunos casos (Morgan y cols. 1970). Sin embargo, la evidencia obliga a reinterpretar el segundo objetivo ya que ha sido la introducción de materiales protésicos en la reparación herniaria lo que ha permitido reducir las tasas de recidiva hasta cifras 1-2% en algunos casos (Aslani y Brown 2010).

El requisito más importante para que un material pueda ser aplicado sobre un organismo es su capacidad para coexistir en contacto con tejidos del cuerpo humano sin provocar un nivel de daño excesivo al mismo. Esto es lo que se conoce como biocompatibilidad. Tradicionalmente, esto significaba que el mejor material era aquel capaz de permanecer inerte una vez implantado. Hoy en día entendemos la biocompatibilidad de un material como su capacidad para cumplir con su función terapéutica sin provocar reacciones negativas o efectos que alteren sensiblemente el sistema biológico a nivel local y sistémico y, además, generar una respuesta celular y tisular beneficiosa para lograr el objetivo con el que se ha implantado (Williams 2008).

#### 1.4.1 La prótesis ideal

En 1878, Billroth ya vaticinaba que, si se pudiera obtener artificialmente un tejido con la densidad y la resistencia de las fascias y los tendones, se encontraría la cura definitiva para las hernias, pero no sería hasta 1959 cuando Usher diseñaría la primera prótesis de la era moderna, hecha de polietileno, tejida para formar una malla con el espesor, la porosidad, la flexibilidad y la fuerza tensil óptimos. Posteriormente, presentaría el mismo diseño hecho de polipropileno (PP) para evitar la contracción y distorsión de la prótesis que sucede con el autoclavado cuando ésta está hecha de polietileno. Ambas prótesis se conocen como *Marlex*® aunque la prótesis de polietileno ya no está comercializada. Este primer hito, y las innovaciones técnicas que le siguieron sentarían las bases para el nacimiento de la línea de investigación de desarrollo de prótesis de pared abdominal pero la búsqueda de la “prótesis ideal” sigue vigente casi 150 años después de las premonitorias palabras de Billroth.

Del mismo modo que no existe una única técnica de reparación herniaria que pueda emplearse en todos los tipos de hernia y garantice su curación permanente, es



improbable que se pueda desarrollar un único biomaterial que sea universalmente adaptable a todos los defectos.

Ya en 1968, Zimmerman dijo “el uso de materiales artificiales en la reparación de hernias ha creado un interés y ha evocado una literatura que probablemente excede la importancia de esta innovación. De este volumen caótico, numerosos materiales y varias técnicas han sido y continúan siendo promulgadas, pero se pueden obtener pocas conclusiones reales”. Cincuenta años después, el mundo de los biomateriales para la reparación de defectos de la pared abdominal ha evolucionado notablemente, pero sigue sin existir “la prótesis ideal” (DeBord 1998).

En los años 50, Cumberland (1952) y Scales (1952) establecieron ocho características fundamentales que debía cumplir el biomaterial implantable ideal:

- No ser modificado físicamente por los fluidos tisulares
- Ser químicamente inerte
- No producir una reacción inflamatoria ni una reacción de cuerpo extraño
- No ser carcinogénico
- No producir alergia ni hipersensibilidad
- Ser capaz de soportar tensiones mecánicas
- Ser fabricado en la forma requerida
- Ser esterilizable

Estas propiedades no tienen en cuenta que la estructura del biomaterial, juega un papel clave en la integración tisular de éste, tanto o más que su composición. En 1980, Ponka revisa estas características y añade otras, directamente relacionadas con la estructura de la prótesis.

- El material debe ser poroso, de manera que permita que el tejido conjuntivo y los capilares penetren en su estructura, favoreciendo su incorporación al tejido receptor.

- La prótesis debe ser flexible sin perder resistencia biomecánica para adaptarse a las propiedades dinámicas de la pared abdominal.
- Debe ser biocompatible con el organismo para evitar que se produzca una reacción de cuerpo extraño que ponga en peligro la viabilidad del implante.

En 1995 Schein y cols. resumen estos requisitos en tres:

- Presentar buena integración en el tejido receptor
- Tener un buen comportamiento a nivel de la interfaz peritoneal
- Ofrecer una buena resistencia mecánica post-implante

García-Moreno y cols. en 2014 rescatan estos requisitos y los hallazgos de Muysoms y cols. (2011) y, en el contexto de los nuevos diseños de prótesis que se expondrán a continuación, establecen las dos propiedades fundamentales que deben cumplir los biomateriales:

- Ser capaces de estimular un buen depósito mesotelial en su vertiente peritoneal con el fin de impedir la formación de adherencias.
- Quedar completamente extendidos y perfectamente adaptados a la pared sobre el peritoneo parietal una vez que se coloquen con el fin de evitar que puedan desplazarse o plegarse, perdiendo así eficacia a la hora de corregir el defecto.

#### 1.4.2 Clasificación de materiales protésicos destinados a la reparación herniaria

La oferta de biomateriales es enorme y las características y tipos de prótesis varían considerablemente incluso dentro de estos grupos. Es por lo tanto labor del cirujano familiarizarse con los diferentes tipos de materiales protésicos existentes y conocer no sólo con qué fin se han diseñado, sino también cuál es su mejor ubicación en los tejidos (Bellón 2014).

Las prótesis destinadas a la reparación de los defectos de pared abdominal pueden clasificarse en dos grandes grupos en función de su naturaleza: prótesis sintéticas y biológicas.

Tradicionalmente, las prótesis sintéticas se han clasificado siguiendo la división realizada por Amid en 1997. Se distinguen cuatro tipos en función del tamaño del poro:

- **Tipo I:** prótesis con poro mayor de 75  $\mu\text{m}$ . Son materiales totalmente macroporosos por lo que permiten el paso de macrófagos, fibroblastos, fibras de colágeno y vasos sanguíneos a través de los filamentos. A este grupo pertenecen prótesis como *Marlex*® una malla de PP monofilar.
- **Tipo II:** prótesis con poro menor de 10  $\mu\text{m}$  en al menos una de sus 3 dimensiones. Prótesis totalmente microporosas. Ejemplos de estas prótesis son por ejemplo aquéllas hechas con politetrafluoroetileno (PTFE) expandido (PTFEe) (*GoreTex*®), *Surgical Membrane*® y *DualMesh*®.
- **Tipo III:** prótesis macroporosas con multifilamentos o componentes microporosas como la malla de PTFE (*Teflon*®), la malla de poliéster (PE) (*Dacron*®, *Mersilene*®), la de PP trenzado (*SurgiPro*®) o la de PTFE perforado (*MycroMesh*®).
- **Tipo IV:** biomateriales con tamaño de poro submicrónico como el *Silastic*®, *Cellgard*® (laminado de PP), *Preclude Pericardial Membrane*® y *Preclude Dura-substitute*®. Este tipo de prótesis no son para la reparación de hernias, pero sí pueden combinarse con materiales del tipo I formando prótesis compuestas con barrera antiadherente.

Esta clasificación sólo recoge los primeros tipos de prótesis, reticulares y laminares. Con la aparición de nuevos materiales y combinaciones, se hace necesaria una clasificación más amplia.

En 2005, Bellón publica una clasificación que divide las prótesis en tres grandes grupos según su estructura: reticulares, laminares y compuestas, dividiendo cada uno en subtipos en función de si el biomaterial es absorbible o no. En 2014, propone una revisión de la clasificación anterior, tratando de correlacionar dos aspectos de los implantes que considera fundamentales: la estructura de las prótesis y su ubicación en el tejido receptor (*Tabla III*).

De acuerdo con esos parámetros clasifica las prótesis en dos grandes grupos: biológicas o naturales y poliméricas o sintéticas.

Dentro de las **prótesis biológicas o naturales**, se distinguen diferentes tipos atendiendo a varios factores. En función de la especie de origen de su componente mayoritario (el colágeno) se habla de **material xenogénico** (origen animal) o **alogénico** (origen humano). Además, según la procedencia del tipo de matriz tisular, las bioprótesis pueden ser de **dermis**, **pericardio** o **submucosa intestinal**. Según la existencia o no de enlaces entre las moléculas de colágeno (*crosslinking*) que prolongan el tiempo de degradación del biomaterial, se distingue entre **prótesis con crosslinking** y **prótesis sin crosslinking**. El objetivo de estos biomateriales es conseguir la creación de una neopared abdominal mediante regeneración tisular, estimulando elementos de la matriz extracelular del receptor, favoreciendo la angiogénesis, e incluso activando factores de crecimiento. Con esto se persigue obtener un tejido con las características del tejido sano. Para que esto sea posible, es necesario controlar el proceso de degradación y regeneración, para lo cual hay que pretratar las bioprótesis con diferentes sustancias que son las que crean los enlaces covalentes entre las fibras de colágeno e impiden la degradación rápida por efecto de las colagenasas.

La principal indicación de este tipo de prótesis es su uso en el contexto de una infección activa o una potencial contaminación, donde los materiales no absorbibles como el PP o el PTFE no deben emplearse. Por ello, la experiencia con este tipo de prótesis hasta el momento actual es limitada, también debido a que son materiales de

un coste elevado y los estrictos controles sanitarios a los que tienen que ser sometidos dada su procedencia animal.

Poliméricas o sintéticas	Prótesis reticulares	No absorbibles	Polipropileno (alta o baja densidad)	
			Poliéster	
			Politetrafluoroetileno no expandido (PTFE)	
	Parcialmente absorbibles	Fluoruro de polivinilideno (PVDF)		
		Polipropileno + titanio		
		Polipropileno / poliglactina 910		
	Absorbibles	Polipropileno / poliglecaptopona		
		Poliláctico, poliglactina 910		
		Poli-4-hidroxibutirato (p4HB) (PHASIX®)		
Poliméricas o sintéticas	Prótesis laminares	No absorbibles	Poliglicólico-poliláctico (trimetilcarbonato (TIGR- matrix®)	
			Politetrafluoroetileno expandido (PTFEe)	
			Silicona	
	Absorbibles	Poliuretano		
		Componentes no absorbibles (barrera física)	Poliglicólico/trimetilcarbonato (PGA-TMC) (Bio-A®)	
			Componentes no absorbibles (barrera física)	Polipropileno/PTFEe
	Componentes no absorbibles (barrera física)			Polipropileno/poliuretano
		Componentes no absorbibles (barrera física)		Poliéster/polietylenglicol
			Componentes no absorbibles (barrera física)	Polipropileno/polietylenglicol
Componentes no absorbibles (barrera física)	Polipropileno/ácido hialurónico			
	Componentes no absorbibles (barrera física)	Polipropileno/polidioxanona/celulosa		
		Componentes no absorbibles (barrera física)	Polipropileno / Poliglecaptopona	
Biológicas o naturales			Bioprótesis	Sin enlaces covalentes
	Pericardio bovino			
	Submucosa intestinal porcina			
	Con enlaces covalentes	Dermis humana		
		Con enlaces covalentes		Dermis porcina

**Tabla III.** Clasificación de los biomateriales utilizados en la reparación de defectos de pared abdominal (Bellón 2014).

La producción científica con este tipo de materiales es escasa y no es concluyente, bien por tratarse más de experiencias con un solo caso o bien porque se trata de series cortas sin seguimiento a medio-largo plazo (Butler 2006, Patton y cols. 2007).

Se sabe que el comportamiento de las prótesis con *crosslinking* desde el punto de vista la integración en el tejido receptor es similar al de las prótesis laminares, mientras que en el caso de las que no tienen *crosslinking*, el material termina siendo sustituido por tejido neoformado, pero con mucha variabilidad en el tiempo, lo que hace necesarios estudios en mayor profundidad de sus patrones de biodegradación. En implantes peritoneales, la formación de neoperitoneo es similar a la inducida por las prótesis laminares de origen polimérico (Bellón y cols. 2012).

Dentro de las **prótesis sintéticas**, de acuerdo con su estructura pueden distinguirse tres tipos: reticulares, laminares y compuestas.

Las **prótesis reticulares**, estructural y biomecánicamente son óptimas para su colocación en una interfaz tejido-tejido. Idealmente, deben adaptarse a las propiedades fisiológicas de la pared abdominal, que está continuamente sometida a cambios de presión, por lo que la prótesis debería soportar tensión en todas las direcciones, manteniendo una movilidad homogénea ante esfuerzos puntuales (tos, vómito, etc.).

La mayoría son prótesis de PP (por ejemplo, *Marlex*®) o PE (*Dacron*®, *Mersilene*®) y tienen poros de 1-4 mm. Este tamaño de poro permite una importante angiogénesis que se traduce en una gran capacidad para integrarse en el tejido receptor, dando excelentes resultados biomecánicos pero esta misma propiedad las hace inadecuadas para ser colocadas en situación intraperitoneal ya que las tasas de adherencias son elevadas.

Estudios de la formación de neoperitoneo (Bellón y cols. 2001) en la vertiente inferior de las prótesis han demostrado que las características de éste dependen de la

estructura del material sobre el que se va a formar. Las prótesis reticulares, al no tener una superficie lisa sobre la que pueda producirse el depósito mesotelial dan lugar a un neoperitoneo con una estructura desorganizada, de textura rugosa, con zonas de hemorragia e incluso necrosis, que dan lugar a la aparición de adherencias que se observa.

Las prótesis reticulares clásicas de poro pequeño han sufrido modificaciones en los últimos años, dando lugar a cambios en la forma de clasificarlas (Klosterhalfen y cols. 2005). Así pasamos a hablar de *prótesis de alta o baja densidad* en función de un parámetro nuevo: el peso del material (gramos) por unidad de superficie (metro cuadrado).

Las prótesis de alta densidad o de alto peso son aquéllas de más de 80 g/m<sup>2</sup>; las de media densidad estarían entre 50 y 80 g/m<sup>2</sup> y las de baja densidad entre 35 y 50 g/m<sup>2</sup>. En algunos trabajos recientes se incluyen también las denominadas prótesis de muy baja densidad, cuyo peso estaría por debajo de los 35 g/m<sup>2</sup> (Earle y Mark 2008). Es importante tener en cuenta que a veces el peso protésico es independiente del tamaño del poro. Esto se debe a que hay diseños con poros pequeños, pero con una estructura tridimensional sencilla, hechas de un filamento fino que en función de su peso estarían en el grupo de las prótesis de bajo peso.

Aunque tradicionalmente las prótesis reticulares han sido de PP o PE, se han ido incorporando nuevos materiales como el PVDF. Este polímero, combinado con PP convencional ha dado lugar a diseños de prótesis que pueden ponerse incluso en situación intraperitoneal (Klinge y cols. 2002). También se han hecho modelos de densidad media con PTFE, pero no existen resultados clínicos en su comportamiento (aunque sí experimentales) (Hernández-Gascón 2012).

El principal objetivo que persiguen las prótesis de baja densidad es conseguir reducir la cantidad de material extraño que queda a largo plazo en el huésped, reduciendo la fibrosis del tejido receptor, formando un tejido más parecido al tejido

huésped, evitando así las rigideces que se observan en algunos pacientes en los que se implantan (Klinge y cols. 2002). Esto es especialmente importante en el caso de pacientes jóvenes en los que el biomaterial va a permanecer durante largo tiempo.

En esta línea, se ha trabajado también diseñando prótesis con material absorbible y prótesis híbridas, con material absorbible y no absorbible (Junge y cols. 2005).

La primera prótesis híbrida fue *Ultrapro*®, compuesta por PP y poliglecaprona, con buenos resultados biomecánicos en comparación con las mallas convencionales de PP (Bellón y cols. 2007 a).

Los primeros compuestos totalmente absorbibles empleados en prótesis reticulares fueron dos compuestos extensamente ensayados y utilizados clínicamente en forma de suturas: el ácido poliglicólico (PGA) (*Dexon*®) y la poliglactina 910 (P-910) (*Vicryl*®). Ambos materiales desaparecen al cabo de 2-3 meses, pero recientemente han aparecido prótesis absorbibles de larga duración compuestas por materiales con tiempos de degradación que oscilan entre los 12 y los 36 meses como el ácido poliglicólico combinado con politrimetilcarbonato (*TIGR-matrix*®) y el poli-4-hidroxitutarado (*Phasix*®) (Deeken y Matthews 2013).

Estudios de nuestro grupo (Pascual y cols. 2008) ya demostraron que la integración y la resistencia mecánica de las prótesis de baja densidad, de material absorbible e híbridas son similares a los de las prótesis reticulares convencionales. Esto probablemente, se deba a que, en las prótesis de poro amplio, el depósito de colágeno es mucho más precoz que en las de poro pequeño, siendo el comportamiento del tejido receptor el que modula a largo plazo el comportamiento biomecánico de los implantes, eliminando las diferencias entre ellos (Pascual y cols. 2012).

Otra innovación importante en este campo ha sido la creación de prótesis autofijables, provistas de un sistema de adhesión en forma de gancho que es biodegradable, lo que permite la adherencia al tejido de forma inmediata y evita las



complicaciones de dolor por atrapamiento nervioso con las suturas. Estas prótesis son de poro pequeño, hechas con PP y ácido poliglicólico (Chastan 2009).

Las **prótesis laminares** están diseñadas específicamente para ser colocadas en contacto directo con el peritoneo visceral.

Su principal representante es la prótesis de PTFEe. Este material, cuyo diseño fue descrito por Oshige en 1963, fue refinado por Gore en 1976 y utilizado inicialmente en prótesis vasculares antes de ser laminado para ser utilizado en la reparación de hernias y otros tejidos blandos en un producto denominado *Soft Tissue Patch*® y se introdujo por primera vez en clínica en 1983. Este parche está fabricado en hojas de diferentes calibres entre 1 y 2 mm, compuestas por nudos de PTFE en forma de columnas conectadas por fibrillas de PTFE formando un microporo de 20-25 µm. Esta estructura hace del PTFEe un biomaterial blando, flexible y muy manejable que no se deshilacha, al contrario que las prótesis reticulares, pero que permite la infiltración celular y la incorporación del parche al tejido.

El PTFEe es un material muy inerte en los tejidos que induce una reacción de cuerpo extraño mínima por parte del huésped y ofrece una resistencia tensil adecuada para su uso clínico, ofreciendo resultados biomecánicos mejores a los de *Marlex*® o *Mersilene*®.

El mecanismo de integración se lleva a cabo por encapsulación del material ya que las células y neovasos no pueden penetrar el material a través de los microporos para incorporarlo al tejido como hacían en las prótesis reticulares. Se han realizado ensayos con este tipo de materiales modificando el tamaño de los poros para conseguir una prótesis macroporosa, pero se ha observado que perforar la prótesis produce una disminución del 25% de su fuerza tensil y aunque sí permite un mejor anclaje de la prótesis al tejido, esto no se traduce en una mejora del comportamiento biomecánico final (Simmermacher y cols. 1991).

Otra modificación que ha surgido dentro de este tipo de prótesis es la de combinar láminas de diferentes características en las vertientes parietal y peritoneal de la prótesis, colocando una lámina más rugosa en el lado parietal que favorece la integración de la malla en el tejido y una superficie más lisa en la vertiente peritoneal, que suprime completamente la integración celular en esta vertiente. Así surge la malla de PTFEe más popular que existe en la actualidad, *Dualmesh*®, aunque tampoco ofrece resultados mejores que las prótesis de PTFEe convencionales en cuanto a comportamiento biomecánico (Bellón y cols. 1997 a).

La principal ventaja que ofrecen las prótesis laminares con respecto a las reticulares es que su comportamiento permite colocarlas en contacto directo con el peritoneo visceral. Esto se debe a que las prótesis laminares permiten un buen depósito mesotelial que dará lugar a un neoperitoneo homogéneo (Bellón y cols. 2000). Las células mesoteliales se van a situar recubriendo las fibras de colágeno que se colocan paralelas a la superficie protésica y se acompañan por un gran número de células, principalmente fibroblastos y células de cuerpo extraño. Después de un tiempo, desaparecen las células de cuerpo extraño y pasan a predominar los fibroblastos, quedando una capa de neoperitoneo formada por fibroblastos y fibras de colágeno, cubierta por mesotelio, en contacto directo con el peritoneo visceral. Este proceso de regeneración evita la adhesión de las estructuras viscerales a la prótesis.

Estos comportamientos se pueden corroborar en estudios efectuados *in vitro* en los que se realiza una siembra de células mesoteliales directamente sobre la prótesis y se observa como sólo en las prótesis de tipo laminar se produce una mesotelización rápida y uniforme (Bellón y cols. 2003) y también en estudios *in vivo* en los que se emplea el mismo material pero con una estructura diferente (por ejemplo, PTFE en forma reticular y en forma laminar) y se obtienen neoperitoneos de morfología diferente (Bellón y cols. 2002 a). Estos resultados inducen a pensar que la estructura del biomaterial es más importante que su composición química para la formación del neoperitoneo.

Existen también prótesis laminares absorbibles, compuestas por un copolímero de ácido poliglicólico y carbonato de trimetileno (*GORE Bio-A®*), ambos materiales son bien conocidos desde el punto de vista de su biocompatibilidad ya que han sido utilizados en el campo de las suturas. Estructuralmente la prótesis presenta semejanzas con las prótesis de colágeno. Su comportamiento a nivel tisular es similar al de sus homónimos no absorbibles, siendo encapsuladas por tejido conectivo hasta el momento de su degradación completa que se produce a los 6 meses de su implantación ([Pascual y cols. 2012](#)). A nivel peritoneal, su comportamiento también es parecido al del PTFEe, presentando una buena mesotelización, pero son materiales diseñados únicamente para su uso como refuerzo tisular. A pesar de ello, la experiencia con esta prótesis es escasa. La mayoría de estudios son de tipo experimental y los ensayos en clínica en los que se ha empleado para la reparación herniaria han presentado índices de recidiva elevados ([Efthimiou y cols. 2011](#), [Symeonidis y cols. 2013](#)).

Una innovación muy importante de las prótesis laminares es su impregnación con una solución argéntica y clorhexidina. Este pretratamiento, sólo disponible en prótesis no absorbibles por el momento (*Dualmesh Plus®*) impide la adhesión bacteriana en los primeros momentos del implante.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, parece que para poder reparar defectos en los que no existe protección del peritoneo parietal de las vísceras abdominales se requieren materiales que cumplen propiedades que en principio son antagónicas. Por un lado, deben ser materiales que permitan que el tejido de reparación atraviese el material para poder anclarlo al tejido receptor y que se integre adecuadamente. Por otro, es necesario que el material no permita la penetración del tejido en su interior para evitar la formación de adherencias. Esto sólo se consigue cuando el material tiene dos caras con propiedades completamente diferentes y así surge el tercer tipo de prótesis sintética.

Este tercer tipo son las **prótesis compuestas** o **composites**, denominadas así porque están formadas por al menos 2 componentes con propiedades y estructuras diferentes que se complementan en sus funciones y dan lugar a una prótesis que incorpora las propiedades de múltiples materiales (Hanna y cols. 2014). De esta forma, los *composites* podrían reunir todas las cualidades básicas de un implante propuestas por Schein y cols. (1995): presentar buena integración en el tejido receptor, tener un buen comportamiento a nivel de la interfaz peritoneal y ofrecer una buena resistencia mecánica post-implante.

Están especialmente diseñadas para la reparación de defectos en los que la prótesis debe sustituir por completo a la pared, quedando su vertiente exterior en contacto directo con el tejido celular subcutáneo y su vertiente interior en contacto directo con el peritoneo visceral.

Están formadas por 2 o más componentes unidos mediante termosellado, pegamentos acrílicos o sutura. El primer componente suele ser una prótesis reticular de PP o PE, y el segundo habitualmente es de tipo laminar, que puede ser absorbible o no absorbible y suele ser poliglactina, colágeno, poliglecaprona, celulosa o hialuronato.

Como se ha comentado anteriormente, las prótesis reticulares tienen un comportamiento muy superior a las laminares a en cuanto a integración y este proceso es muy importante ya que el componente integrador debe incorporarse adecuadamente a la pared abdominal respetando la anisotropía de ésta para obtener un buen resultado funcional. Por su parte, el elemento antiadherente va realizar su función de manera doble: por un lado, evita la formación de adherencias al interponerse físicamente entre los materiales reticulares y el peritoneo visceral y por otro, aplana la vertiente reticular de la prótesis para convertirla en una superficie lisa, óptima para el depósito de células mesoteliales, que darán lugar al neoperitoneo, que a largo plazo protegerá la prótesis de la formación de adherencias.

Por ello, estos componentes se colocan de forma que el componente reticular queda en la vertiente superior, en contacto con el subcutáneo y el componente laminar se coloca en la vertiente peritoneal, en contacto directo con las asas intestinales. Así se consigue una prótesis que ofrece las ventajas de las prótesis reticulares y laminares y a la vez evita los inconvenientes de cada una (mala integración, formación de adherencias y desarrollo de complicaciones como obstrucción intestinal o fístula enterocutánea, etc.).

## 1.5 PRÓTESIS COMPUESTAS

En la actualidad existen varias prótesis de tipo *composite* para ser empleadas en clínica para la reparación de hernias ventrales. Con el fin de simplificar al máximo su comparación se han recogido en una tabla algunas de las más empleadas, desglosando sus componentes (*Tabla IV*).

Estos tipos de prótesis y diferentes combinaciones de los biomateriales que las componen han sido ampliamente ensayados, con resultados variables.

Amid y cols. (1994) diseñan un estudio experimental comparando la formación adherencial con el empleo de diferentes biomateriales dispuestos en forma bilaminar (prótesis de PP, PE, PTFE, PP + lámina de PP laminar en la vertiente peritoneal, PP + recubrimiento de Silastic®, PP + recubrimiento de poliglactina, PP + recubrimiento de PGA y PP + fibrina) y obtienen mejores resultados en cuanto a la reducción en la formación adherencial en las prótesis de PP recubiertas con Silastic® y en las prótesis de PP con un recubrimiento de PP en la vertiente peritoneal.

Esto está en consonancia con los hallazgos de Bellón y cols. en 2002 (a) que demuestran que la estructura del biomaterial tiene un impacto mucho mayor en su comportamiento en la interfaz peritoneal que su composición química. Comparando prótesis de PTFEe laminares con prótesis reticulares tejidas con sutura de PTFEe implantadas en un modelo de conejo, encontraron que las primeras estimulaban una mesotelización mucho más temprana y homogénea y sin adherencias, pero estaban encapsuladas (no integradas) mientras que las segundas presentaban muy buena integración, pero estaban cubiertas de adherencias y tenían un mesotelio irregular.

Nombre comercial	Componente de integración tisular	Componente de modulación de la interfaz peritoneal
<i>Composix</i> ® (Bard, Davol Inc, USA)	Doble prótesis de PP (no absorbible)	Lámina de PTFEe microporosa
<i>Dulex Mesh</i> ® (Bard, Davol Inc, USA)	Lámina de PTFE macroporosa	Lámina de PTFEe microporosa
<i>Dual Mesh</i> ® (Gore, USA)	Lámina de PTFE con textura CORDUROY® (aspecto de pana)	Lámina de PTFEe completamente lisa
<i>Sepramesh IP</i> ® (Genzyme, USA)	Malla reticular de PP (no absorbible)	Recubrimiento de ácido hialurónico, carboximetilcelulosa y polietilenglicol (degradable, 4 semanas)
<i>Proceed Surgical Mesh</i> ® Ethicon Johnson&Johnson, USA)	Malla de <i>PROLENE Soft Mesh</i> ® (PP) encapsulada con láminas de polidioxanona (PDS)	Recubrimiento de celulosa regenerada oxidada (absorbible)
<i>Ventralight</i> ® (Bard, Davol Inc, USA)	Prótesis reticular de PP (no absorbible) y PGA (reabsorbible)	Recubrimiento de ácido hialurónico, carboximetilcelulosa y polietilenglicol (degradable, 4 semanas)
<i>Ventrex Hernia Patch</i> ® (Bard, Davol Inc, USA)	Prótesis reticular de PP y anillo de polietileno de refuerzo	Lámina de PTFEe
<i>Parietex Composite Mesh</i> ® (Sofradim, Francia)	Malla reticular tridimensional tejida con un monofilamento de PE (no absorbible)	Película de colágeno, polietilenglicol y glicerol (absorbible)
<i>Physiomesh</i> ® (Ethicon Johnson&Johnson, USA)	Prótesis reticular de PP de poro pequeño laminado (no absorbible) entre dos láminas de poliglecaprona (absorbible)	Poliglecaprona y polidioxanona (absorbibles)
<i>C-QUR Mesh</i> ® (Atrium, USA)	Prótesis reticular de PP	Recubrimiento con gel de omega 3
<i>Ventrex ST Hernia Patch</i> ® (Bard, Davol Inc, USA)	Prótesis reticular de PP (no absorbible) y filamentos PGA (absorbible)	Recubrimiento con un gel de hialuronato de sodio, carboximetilcelulosa y polietilenglicol (degradable)
<i>Proceed Ventral Patch</i> ® (Ethicon Johnson & Johnson, USA)	Malla reticular de <i>Vicryl</i> ® (P-910) y malla reticular de <i>Prolene</i> ® (PP) encapsuladas por láminas de PDS	Lámina de celulosa regenerada oxidada (absorbible a corto plazo)
<i>Parietex Composite Ventral Patch</i> ® (Sofradim, Francia)	Malla reticular tridimensional (doble capa) tejida con un monofilamento de PE (no absorbible)	Película de colágeno, polietilenglicol y glicerol (absorbible)

**Tabla IV.** Desglose de los principales componentes (integrador y antiadherente) de distintas prótesis compuestas comercializadas.

En esta línea, se han hecho estudios para tratar de regenerar la capa de peritoneo dañada de forma experimental. [Lucas y cols. \(1996\)](#) hacen un estudio cultivando *in vitro* células madre mesenquimales e instilándolas en el abdomen de ratas a las que previamente les habían realizado un defecto total de la pared abdominal cerrándolo con sutura para crear adherencias de forma artificial. Encuentran que en aquellos animales a los que se les administró la suspensión con células madre mesenquimales justo al final de la intervención, la formación de adherencias era muy inferior con respecto a los grupos control, y más importante, con respecto a aquellos en los que se realizó la instilación 5 horas después de la cirugía, en los que, de hecho, la formación adherencial fue superior a los controles. Los autores postulan que las células madre mesenquimales tienen la capacidad de situarse sobre el peritoneo visceral dañado por la cirugía y diferenciarse a células mesoteliales con actividad fibrinolítica que puede lisar la matriz de fibrina de las adherencias. Cinco horas después de la intervención inicial, la administración de células madre mesenquimales resulta ineficaz para prevenir las adherencias ya que para entonces no podrían adherirse al tejido dañado, que ya estaría isquémico y cubierto por una matriz de fibrina. Otra hipótesis es que podrían diferenciarse a fibroblastos, en lugar de a células mesoteliales y favorecer aún más la formación de adherencias.

De estos resultados se puede concluir que para evitar la formación de adherencias es necesario que se forme una capa de mesotelio homogénea y precoz sobre el material que queda en contacto con las asas intestinales y para ello es necesario que éste tenga una estructura laminar para que la interacción con la interfaz peritoneal sea correcta.

En función de si el material del componente antiadherente es o no absorbible, las prótesis compuestas pueden clasificarse como prótesis con barrera física (aquéllas cuyo componente es no absorbible y, por lo tanto, permanente) y prótesis con barrera química (aquéllas cuyo componente es absorbible y, por lo tanto, temporal) ([Alponat y cols. 1997](#), [Bellón y cols. 2005](#), [Bellón y cols. 2007 b](#)).



### 1.5.1 Ensayos con barreras físicas

A principios de los años 90, [Walker y cols. \(1993\)](#) realizan un estudio experimental en conejo haciendo un defecto total en la pared abdominal y colocando dos láminas de diferentes materiales en posición *overlay* y *underlay*. En el primer grupo colocan dos láminas de PP reticular, en el segundo, prótesis bilaminares situándolas en posición *underlay/overlay* y en el tercer grupo, dos láminas de PTFEe. Observan que las prótesis del primer grupo presentan muy buena integración, pero están cubiertas por adherencias densas, mientras que en el grupo 2, las prótesis están encapsuladas y no se han integrado, pero las adherencias que presentan son escasas y laxas. En el tercer grupo, precursor de un *composite* con barrera física (siendo ésta la lámina de PTFEe) observan una disminución del número de adherencias en la interfaz biomaterial-peritoneo y una buena integración tisular.

[Bendavid \(1997\)](#) coloca una malla compuesta de PP y PTFEe en 30 pacientes con hernias incisionales y obtiene muy buenos resultados en cuanto a recidivas (6.6%) aunque el tiempo de seguimiento es inferior a 3 años en todos los pacientes. Algunos de los sujetos que interviene presentaban una hernia recurrente sobre una reparación con prótesis previa, lo que permite al autor constatar cómo diferentes mallas provocan reacciones distintas en cuanto a la formación adherencial. El autor observa que en los 3 pacientes portadores de una malla de Gore-Tex las adherencias son únicamente de serosa intestinal, laxas y fácilmente disecables mientras que los 3 pacientes portadores de una prótesis reticular de PP presentan adherencias firmes a la pared de intestino delgado y grueso, y en uno de los casos, la prótesis ha atravesado la serosa visceral y está incrustada en la pared de la víscera, haciendo necesaria la resección de un fragmento intestinal.

Un trabajo que evalúa una prótesis de PP con un recubrimiento de poliuretano laminar, comparándola con una prótesis de PP sin recubrimiento obtiene resultados favorables en cuanto a la formación de adherencias a la prótesis compuesta. Este trabajo

analiza además, la formación de neoperitoneo, que en el caso de la prótesis de PP es un tejido desorganizado, mientras que en el caso del *composite*, es muy similar al peritoneo visceral (Bellón y cols. 2002 b).

### 1.5.2 Ensayos con barreras químicas

En los años 80 se realizan los primeros estudios empleando este tipo de barreras en rata, colocando una película de gelatina (Gel-Film®) entre una prótesis de PP (Marlex®) y las asas intestinales. Los autores descubren que la presencia de la película inicialmente disminuye significativamente la formación de adherencias, pero ésta alcanza valores equiparables al control (Marlex® sin película) cuando la gelatina se disuelve (Jenkins y cols. 1983).

Estudios posteriores han tratado de verificar si el empleo de prótesis de PP combinadas con láminas de diferentes composiciones disminuye la formación de adherencias con respecto a las prótesis de PP sin recubrimiento alguno.

La fosfatidilcolina es un componente mayoritario de la superficie del peritoneo y actúa como lubricante entre el peritoneo parietal y el visceral. Bellón y cols. (1996) (a), ensayan un recubrimiento con fosfatidilcolina sobre Marlex® con el fin de ver si el recubrimiento disminuye la formación adherencial, pero no encuentran diferencias entre las prótesis tratadas y las prótesis sin tratar.

Naim y cols. (1993) diseñan un estudio similar al de Jenkins y cols. empleando Marlex® recubierta con Gore-tex®, Interceed® (barrera de celulosa regenerada oxidada) y poloxámero (copolímero empleado en fórmulas farmacéuticas como surfactante, emulsionante y agente solubilizador). Encuentran que tanto el recubrimiento de Interceed® como el de poloxámero disminuyen significativamente la formación de adherencias, pero el poloxámero modifica la integración de la malla en el tejido.

También se han hecho estudios con barreras de carboximetilcelulosa (Alponat y cols. 1997, Greenawalt y cols. 2000) o ácido hialurónico y sus derivados (Dinsmore y Calton 1999, Baptista y cols. 2000, Szabo y cols. 2000, Bellón y cols. 2002, Bellón y cols. 2005) obteniendo distintos resultados.

La carboximetilcelulosa es un derivado hidrofílico de la celulosa que actúa separando las superficies viscerales de los biomateriales, permitiendo el proceso de mesotelización del implante.

El ácido hialurónico es un polisacárido, componente de la matriz extracelular del tejido conectivo. Es biocompatible, no inmunogénico, no tóxico y naturalmente bioabsorbible. Recubre las superficies serosas y proporciona cierto grado de adhesión frente a las agresiones. Existen estudios tanto a favor como en contra del uso de ácido hialurónico para la prevención de la formación adherencial e incluso existen autores que afirman su total ineficacia (Sikkink y cols. 2006).

Otro polímero empleado como barrera química es el quitosano. En un estudio reciente, Jayanth y cols. (2015) han ensayado una prótesis convencional recubierta con quitosano con el fin de evaluar si su efectividad es igual a otras prótesis compuestas mucho más costosas (*Proceed*®) y aunque su muestra es pequeña (12 conejos) encuentran que el comportamiento de la prótesis recubierta es equiparable al de *Proceed*® en cuanto a la formación adherencial, la integración tisular y el remodelado del tejido a nivel histológico.

En un estudio comparando dos *composites* con barreras químicas reabsorbibles observan que aquella formada por PE y una película de polietilenglicol y glicerol presenta un comportamiento mejor que la compuesta por PP con recubrimiento de ácido hialurónico debido a que en la primera prótesis la barrera química está diseñada como una película, y ésta podría ejercer un efecto similar al de las barreras físicas de tipo laminar, permitiendo un óptimo y homogéneo depósito mesotelial sobre el biomaterial en los primeros momentos del implante. Por el contrario, el recubrimiento de ácido

---

hialurónico está diseñado de forma que se adaptase a las distintas irregularidades de la malla reticular de PP, dificultando así el proceso de mesotelización (Bellón y cols. 2005).

También hay estudios que han empleado el ácido hialurónico en forma de película (Sufirayov y cols. 2007) y han obtenido buenos resultados.

El ácido hialurónico ha sido comercializado en un producto denominado Sepracoat® (Genzyme, Cambridge, MA, USA), una solución aplicada de manera intraoperatoria, previamente a la disección, pero se emplea más para proteger las superficies peritoneales de daños indirectos que para reducir la formación adherencial *per se*. En modelos animales, esta solución ha demostrado reducir de forma eficaz la formación de adherencias al disminuir el daño que se produce a la serosa y la inflamación local. En estudios realizados en humanos, también disminuye de manera significativa y segura la incidencia, magnitud y severidad de la formación adherencial (Ozmen y cols. 2002).

Rodríguez y cols. (2011) estudian el comportamiento de tres prótesis compuestas con barrera química, *Sepramesh*®, *Parietex*® y *Proceed*® en la interfaz peritoneal a corto plazo y observan que la barrera que más precozmente se degrada es la de *Sepramesh*® y la prótesis capaz de inducir la formación de un neoperitoneo de mayor espesor y homogeneidad es *Parietex*®, coincidiendo esto con una menor formación de adherencias.

Actualmente están en auge los modelos de prótesis que combinan materiales absorbibles y no absorbibles en su componente integrador que persiguen disminuir la cantidad de residuos que se dejan en el huésped a largo plazo (Klinge y cols. 2002).

Estos materiales teóricamente promueven la integración y previenen la formación de adherencias durante los primeros momentos del implante y se convierten en un biomaterial inerte que provoca escasa reacción inflamatoria y fibrótica cuando su componente biodegradable desaparece.

Un problema que presentan los diseños con barreras absorbibles es que no es posible saber con certeza cuando se producen exactamente las adherencias. Si bien es más frecuente que éstas ocurran durante los primeros momentos después del implante, cuando éste carece de neoperitoneo, las adherencias pueden suceder en cualquier momento y si el componente anti-adherencial desaparece pasado un tiempo, la prótesis quedaría expuesta a la formación de adherencias (Bringman y cols. 2010, Rasteagarpour 2016). La mayoría de las barreras químicas se absorben entre 30 y 120 días y la mesotelización de los implantes suele iniciarse en los primeros 7 días post-implante.

### 1.5.3 Barreras físicas vs. químicas

En 2007 Bellón y cols. (a) diseñan un estudio experimental para evaluar el comportamiento de varios materiales compuestos en la interfaz peritoneal en relación a la formación adherencial. Para ello implantan distintas prótesis (*Dualmesh*®, PP convencional, *Parietex*®, *Composix*® y PL-PU99) y controlan la formación de adherencias mediante laparoscopia secuencial. Hallan mayor formación adherencial en la prótesis reticular de PP con respecto a las otras 4, y no encuentran diferencias en cuanto a la formación adherencial entre los implantes con barrera física y los implantes con barrera química.

Varios estudios (McGinty y cols. 2005, Jacob y cols. 2007, Gaertner y cols. 2010, Kayaoglu y cols. 2005, Matthews y cols. 2005, Novitsky y cols. 2007) han ensayado diferentes mallas compuestas en modelos de rata, conejo y cerdo y coinciden en que tanto *Parietex*® como *Dualmesh*® son los modelos de prótesis que presentan menores tasas de formación de adherencias, mientras que *Bard Composix*® y *Proceed*® son las que tiene mayor formación adherencial.

Schreinemacher y cols. (2009) comparan un *composite* de PP con titanio (*Timesh*®) o con poliglecaprona (*Ultrapro*®) con composites con capas de celulosa (*Proceed*®),

colágeno (*Parietex Composite Mesh®*) y ácidos grasos omega 3 (*C-QUR Mesh®*) y observan que tanto *Parietex®* como *C-QUR Mesh®* disminuyen la formación de adherencias a corto plazo, pero pasados 30 días, coincidiendo con la degradación de los recubrimientos, se produce un aumento en la formación de adherencias que se equipara con aquéllas que desde un primer momento han presentado un peor comportamiento. Este hecho pone de manifiesto el papel que la barrera biodegradable tiene en la formación de adherencias. Los autores también describen que, a los 7 días, *C-QUR Mesh®* presenta menos inflamación que los demás implantes, donde se pueden observar abundantes macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño. Esto coincide con los hallazgos de [Ferruci y cols. \(2006\)](#) que ensayan esta misma malla y postulan que los ácidos grasos omega-3 pueden contribuir a que la respuesta inflamatoria que produce el biomaterial sea de bajo grado y dé lugar a una menor formación de adherencias.

En un ensayo diseñado para evaluar las propiedades biomecánicas de 7 prótesis compuestas (*Bard Composix®*, *Dualmesh®*, *C-QUR Mesh®*, *Parietex®*, *Proceed®*, *Physiomesh®* y *Sepramesh®*) [Konerding y cols. \(2012\)](#) estudian también el comportamiento de estos biomateriales a nivel intraperitoneal y encuentran que *Bard Composix®*, *Proceed®* y *Physiomesh®* provocan una mayor formación adherencial que los otros biomateriales. En su análisis histológico encuentran que *Physiomesh®* presenta menor cantidad de depósito de colágeno y una reacción de cuerpo extraño más leve que los otros implantes y postulan que esto podría estar relacionado con una menor fibrosis del implante, que en clínica se corresponde con una mayor comodidad del paciente y una menor incidencia de complicaciones dolorosas.

Los primeros estudios clínicos con prótesis compuestas se han centrado en el desarrollo de complicaciones con relevancia clínica aguda como la infección o el fallo del implante. [Cobb y cols. \(2003\)](#) evalúan estos dos parámetros en 95 reparaciones de hernia incisional, colocando la prótesis en situación peritoneal. Emplean únicamente *Bard Composix®* y obtienen una tasa de recurrencia del 10% y una infección del 8%

---

aunque no evalúan el desarrollo de complicaciones tardías como las derivadas de la formación de adherencias.

Algunos trabajos más recientes emplean la laparoscopia y la ecografía como métodos de control de los implantes.

Jenkins y cols. (2010) comparan las características de las adherencias formadas en pacientes con reparaciones de hernias ventrales con prótesis. Las prótesis que emplean son: *Bard Composix®*, *Dualmesh®*, *C-QUR Mesh®*, *Parietex®*, *Proceed®* y *Sepramesh®*, además de mallas biológicas como *AlloDerm®*, *Surgisis®*, *FlexHD®*, *CollaMend®*, *AlloMax®*, y *Permacol®*. Presentan 69 pacientes que recibieron una exploración laparoscópica tanto por una recidiva herniaria como por otras patologías. Sus estudios revelan que *Dualmesh®* ofrece mejores resultados en cuanto a la formación de adherencias, tanto en la superficie del implante ocupada como en el tipo de adherencias, siendo todas laxas.

Moreno-Egea y cols. (2010) realizan un estudio sobre 200 reparaciones laparoscópicas de hernias incisionales con *Parietex®*. Realizan un seguimiento de los pacientes mediante examen clínico, ecografía o tomografía axial computarizada en caso de incertidumbre diagnóstica. Observan una tasa de global complicaciones y recidivas del 15% y por ello consideran que el empleo de materiales bilaminares o compuestos por vía laparoscópica representa una buena opción para el tratamiento de hernias incisionales siempre que el cirujano tenga experiencia con la técnica y se den unas condiciones sociales y sanitarias adecuadas.

Balique y cols. (2005) y Chelala y cols. (2010) estudian mediante control laparoscópico la formación adherencial en sujetos intervenidos por una hernia incisional recurrente corregida con *Parietex®* y encuentran que en el momento de la reintervención la mitad de los pacientes no presenta ninguna adherencia, en torno al 40% tienen adherencias laxas de epiplon y firmes en aproximadamente un 10% de los casos.

Otros estudios evalúan la evolución de los implantes de *Parietex*<sup>®</sup> mediante ecografía abdominal. [Arnaud y cols. \(2003\)](#), observaron una reducción significativa de adherencias entre la prótesis control de poliéster no recubierta (77%) y el *composite* (18%). [Lermite y cols. \(2004\)](#) corroboraron más tarde la baja incidencia de adherencias después del implante de *Parietex*<sup>®</sup>.

[Zarmpis y cols. \(2015\)](#) implantan *Proceed*<sup>®</sup> en situación preperitoneal en 39 pacientes con hernias umbilicales medianas y pequeñas y obtienen una tasa de recurrencia inferior al 30% en 30 meses, pero sólo realizan control por examen clínico y entrevista.

Actualmente, [Ponten y cols. \(2014\)](#) están inmersos en la realización de un ensayo clínico aleatorizado (MORPHEUS trial) con el objetivo de determinar si la reparación de las hernias umbilicales y epigástricas medianas y pequeñas debe hacerse empleando una malla (malla de PP convencional) o una prótesis compuesta a modo de tapón (*Proceed*<sup>®</sup>). Para ello analizarán variables como el desarrollo de complicaciones, el coste de las reparaciones y la tasa de recurrencia.

Los nuevos modelos de prótesis han sufrido modificaciones con el fin de adquirir dos propiedades importantes: la primera es que la vertiente peritoneal logre un buen depósito mesotelial e impida la formación de adherencias, para lo cual deben ir provistas de un material antiadherente y la segunda, que la prótesis al ser implantada quede perfectamente extendida y adaptada a la pared abdominal ([Bellón 2014](#)).

Los tres tipos de implantes que se han ensayado en este trabajo son evoluciones de modelos de prótesis anteriores bien en sus recubrimientos o en sus sistemas de despliegue y fijación.



#### 1.5.4 Prótesis compuestas en la reparación de hernias ventrales

Las hernias umbilicales y epigástricas están presentes en hasta un 50% de la población y son causa frecuente de intervención quirúrgica en el ámbito de la cirugía general. En cifras globales en EEUU, en 2012 fueron intervenidas 180 730 hernias umbilicales y 8 994 epigástricas (Earle y McLellan 2013). La reparación de estos defectos tiene como objetivo aliviar la sintomatología que provocan y prevenir el desarrollo de complicaciones mayores como las mencionadas anteriormente.

Es habitual que este tipo de defectos se operen mediante técnicas abiertas ya que, al ser superficiales, son fácilmente accesibles a través de una incisión cutánea mínima, pero también pueden repararse por vía laparoscópica, aunque ésta tampoco está exenta de efectos adversos como *port-site hernias* (desarrollo de hernias en el lugar de la implantación del trócar) o *bulging* (abombamiento de las prótesis hacia el exterior no asociado a una recidiva) (Liang y cols. 2013).

La reparación de este tipo de defectos es considerablemente más sencilla que la de hernias incisionales, pero la revisión de la literatura pone de manifiesto que la búsqueda del material ideal para la reparación de este tipo de defectos continúa. Parece existir consenso en la comunidad quirúrgica en que las hernias ventrales deben repararse con técnicas de *sublay* (en situación preperitoneal) o *underlay* (a nivel intraperitoneal) y en este sentido, las prótesis compuestas, con sus características beneficiosas frente a otras prótesis convencionales, constituyen una buena línea de investigación en la que profundizar.

## 1.6 RESPUESTA TISULAR, CICATRIZACIÓN Y BIOMATERIALES

Los avances en nuevos diseños de materiales, así como sus diferentes composiciones, han condicionado una diversidad de respuestas por parte de los tejidos receptores, poniendo en evidencia que el biomaterial y su entorno tisular es un proceso dinámico sometido a respuestas individualizadas.

Lo ideal sería que el organismo percibiera el material como propio, pero desde el mismo momento del implante, al igual que sucede con cualquier otro tipo de agresión, el acontecimiento inicial que se produce es una reacción inflamatoria seguida de una respuesta celular que va a tener como objetivo final llevar a cabo un proceso reparativo lo más correcto posible.

La respuesta tisular al biomaterial se va a llevar a cabo en varias fases, algunas de ellas solapadas en el tiempo (*Figura 10*) que concluirán con la integración del biomaterial en el tejido receptor. Existe una variedad infinita de respuestas *in vivo* dependiendo del tipo de malla y las características del receptor, pero se pueden observar de forma casi constante fenómenos de fagocitosis, reacción granulomatosa con células gigantes multinucleadas y la presencia imprescindible de fibroblastos (*Junge y cols. 2012*).

Las fases en cuestión son las siguientes:

### 1. *Reclutamiento de leucocitos*

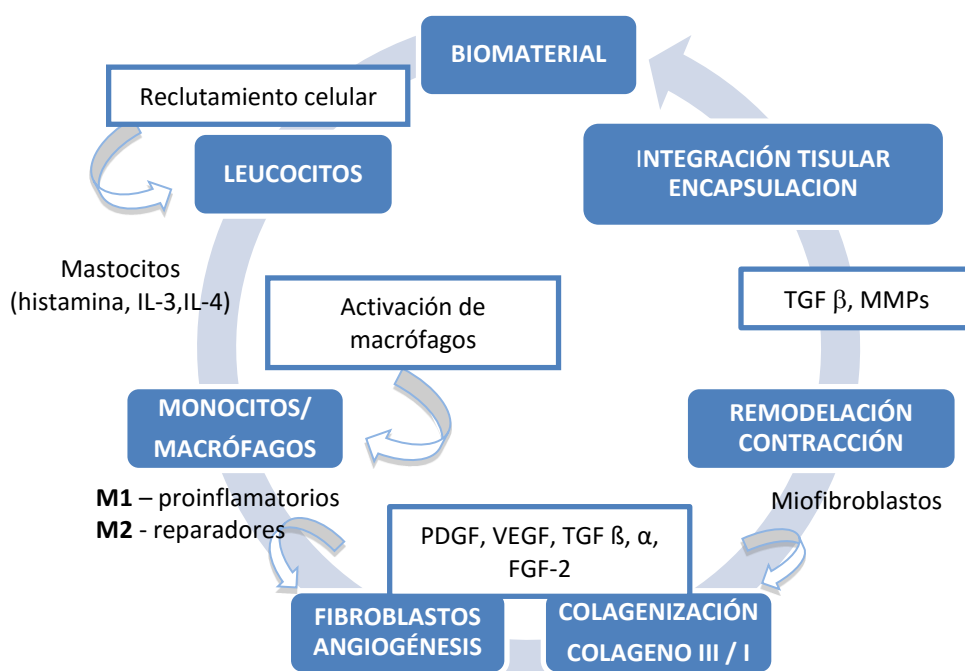
Se producirá una primera fase inflamatoria aguda que durará aproximadamente 24-48 horas en la que se producirá una degranulación de mastocitos, que liberarán histamina, citoquinas (interleuquinas (IL) 3 y 4) y fibrinógeno, que iniciará el proceso de reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares, especialmente neutrófilos en las primeras 24-48 horas. Su papel principal es fagocitar pequeños restos celulares,

bacterias, si las hubiera y material del implante. También pueden observarse algunos eosinófilos, pero en una proporción mucho menor (Bellón y cols. 1997 b).

Al mismo tiempo la interacción del material con la sangre circundante al implante provoca adsorción de proteínas con liberación de factores de crecimiento como el factor de liberación de las plaquetas (PDGF). Después del reclutamiento celular, las integrinas median la adhesión celular a diversos ligandos de proteínas adsorbidas, incluyendo fibrinógeno, fibronectina, Ig G y fragmentos del complemento (Brodbeck y cols. 2003).

## 2. Monocitos/macrófagos

La aparición de monocitos/macrófagos es el segundo acontecimiento celular importante, siendo los encargados de completar la actividad fagocítica de los leucocitos. Su reclutamiento está mediado por los mastocitos y linfocitos T, así como factores de crecimiento (PDGF) y citoquinas (IL-1). Los monocitos acuden al lugar del implante y mediante una serie de estímulos bioquímicos se transforman en macrófagos.



**Figura 10.** Fases en la respuesta tisular al implante de biomateriales.

Estos tienen múltiples vesículas lisosómicas y cuerpos residuales y son capaces de secretar numerosas citoquinas y van a ser los verdaderos efectores del sistema fagocítico de defensa.

Estas células pueden cambiar de una subpoblación funcional a otra dependiendo del estímulo recibido. De esta forma se clasifican en macrófagos pro-inflamatorios (M1) y reparadores (M2). Los M1 producen citoquinas como IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), y expresan óxido nítrico. Los M2 producen factores anti-inflamatorios como el RA (antagonista receptor) para IL-1, quemoquinas como CCL18 y factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial (VEGF). La población de macrófagos M1 parece estar asociada a una respuesta crónica al implante, mientras que los M2 estarían implicados en el proceso de remodelación tisular.

En ciertas formas de inflamación crónica y como respuesta a algunos biomateriales, los macrófagos se agrupan en pequeñas colonias, asumiendo una forma poligonal y adquiriendo la denominación de células epitelioides, de citoplasma claro y vacuolado. En otras ocasiones, los macrófagos optan por fusionar sus citoplasmas y convertirse en células multinucleadas o células gigantes de cuerpo extraño que se sitúan en las inmediaciones del biomaterial y pueden dar lugar a granulomas. El granuloma está compuesto principalmente de macrófagos, pero otras células inmunes como los neutrófilos, células T o células *natural killer* también pueden ser detectadas (Schachtrupp y cols. 2003). Su presencia de estas células sugiere la existencia de inflamación crónica ante un material extraño.

La valoración de la respuesta macrofágica de los implantes a lo largo del tiempo, nos permite conocer el comportamiento del biomaterial y su tolerancia por parte del organismo receptor.

La duración de la fase inflamatoria crónica nunca superará las dos semanas a no ser que se produzca la infección del biomaterial.

Los macrófagos además tienen la capacidad de secretar factores de crecimiento que estimulan la migración de fibroblastos, células epiteliales y endoteliales hacia la lesión (Wahl y cols. 1989). Se ha demostrado la presencia de un factor de crecimiento derivado del monocito-macrófago (MDGF) con propiedades inmunológicas y biológicas similares al PDGF en fluidos de heridas experimentales (Dvornich y cols. 1992).

### *3. Fibroblastos y depósito de colágeno*

Los fibroblastos ejercen un papel fundamental en el proceso reparativo. Son los responsables de la síntesis del colágeno y de la matriz extracelular. Estas células derivan de las células mesenquimales locales, especialmente las relacionadas con la adventicia de los vasos sanguíneos. Los factores de crecimiento implicados en esta fase proceden de las plaquetas (PDGF) y de los macrófagos activados. Entre estos se encuentran el factor de crecimiento fibroblástico (FGF 2), factor de crecimiento endotelial (VEGF), y factores de transformación de crecimiento alfa y beta (TGF  $\alpha$ ,  $\beta$ ). Todos ellos favorecen la angiogénesis.

La síntesis de colágeno dependiente de los fibroblastos se lleva a cabo como la de cualquier otra proteína. La molécula de colágeno se caracteriza por disponer de repeticiones de la secuencia Gly-X-Y, en la que X suele ser prolina e Y hidroxiprolina. La etapa de hidroxilación de la prolina es importante ya que cuando está ausente, se genera una molécula de colágeno inestable que se degrada fácilmente en el medio extracelular. Al igual que sucede en todos los procesos reparativos, el colágeno inicial en la síntesis, es el colágeno tipo III, que posteriormente se transforma en colágeno tipo I, el cual es el que predomina finalmente en la cicatriz.

Un componente celular que favorece el depósito de colágeno son los macrófagos. Al mismo tiempo que sucede la síntesis de colágeno, se produce el depósito de matriz extracelular. El tejido conectivo se ordena alrededor del biomaterial generando la

encapsulación del mismo. Factores inherentes al material como estructura, porosidad y composición química modulan el proceso de colonización celular.

#### **4. Remodelación y contracción**

En esta fase el colágeno es degradado por unas enzimas, las metaloproteinasas (MMPs), secretadas por macrófagos y otras células de estirpe inflamatorio. Las MMPs degradan también otros componentes de la matriz extracelular, y son frenadas en su acción por los inhibidores de las metaloproteinasas (TIMPs). La MMP-9 parece ser un factor predictivo del depósito de colágeno durante el proceso de reparación.

Un factor de crecimiento regulador de las MMPs es el factor de transformación beta (TGF $\beta$ ), el cual estimula la síntesis de colágeno e inhibe la producción de MMPs y además aumenta la producción de TIMPs.

En esta misma fase otro fenómeno importante es la contracción. Este depende de una estirpe celular diferente de los fibroblastos, ya que en su citoesqueleto expresa alfa-actina, al igual que sucede en el músculo liso, y por ello se denominan miofibroblastos. La regulación de este fenómeno no está clara, aunque parece ser que PDGF y TGF- $\beta$  están implicados en el mismo. Tras el implante de algunos materiales, este fenómeno de contracción es importante, ya que puede dar lugar a retracciones a nivel del implante como sucede en las prótesis en forma de malla, empleadas en cirugía herniaria.

Se desconocen los mecanismos exactos que conducen al cese de la actividad proliferativa de los fibroblastos a este nivel, pero éste será el elemento que determine cuando se pone fin al proceso reparativo ([Border y Noble 1994](#)).

El proceso de reparación tisular va a dar lugar a la integración del biomaterial en el tejido receptor y es responsable de algunas de las complicaciones de la reparación con prótesis. La reacción que el biomaterial desencadena en el huésped va a ser

fundamental en este proceso, pero no es menos importante la acción que el huésped tiene sobre el biomaterial.

Para que el proceso de integración tisular sea óptimo, el huésped debe estar en perfectas condiciones para aceptar el biomaterial. Cualquier interferencia biológica como una alteración en la síntesis de colágeno o la presencia de gérmenes va a alterar la respuesta inflamatoria y por lo tanto el proceso general de cicatrización y puede conllevar el desarrollo de complicaciones como la migración de la malla, la formación de adherencias y fístulas.

## 1.7 COMPLICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE REPARACIÓN CON IMPLANTES

- **Infección:** es la complicación más grave. Se produce por la infiltración del material por parte de un microorganismo y su proliferación entre las fibras de éste. La presencia de infección altera el proceso de integración tisular de los biomateriales e interfiere en los mecanismos de reparación al provocar una reacción en el tejido receptor. Cuando los poros de la prótesis son inferiores a 10 µm los macrófagos, neutrófilos y granulocitos no pueden penetrar en el material y alcanzar a los microorganismos para eliminarlos. Debido a su estructura, las prótesis macroporosas (las de tipo I de [Amid](#)) tienen una tolerancia mucho mayor a la infección que las prótesis de poro pequeño o las prótesis laminares, que requieren su extirpación cuando se contaminan.
- **Seroma o hematoma:** colecciones líquidas en la interfaz superficial del implante o entre los componentes de éste. Se produce como consecuencia de una reacción inflamatoria del huésped y la existencia de un espacio muerto entre la prótesis y el tejido receptor o entre los componentes de la prótesis. Las prótesis reticulares macroporosas simples y combinadas (tipos I y III de [Amid](#)) tienen una integración en el tejido muy temprana, lo que elimina el espacio existente y disminuye la formación de seromas. Por la ausencia de este mecanismo, las prótesis laminares (tipo II de [Amid](#)) tienen tendencia a formar seromas, alcanzando tasas de hasta 14,6% ([DeBord y cols. 1992](#)). Un estudio realizando un seguimiento ecográfico exhaustivo de los pacientes argumentó que la formación de seroma ocurre en 100% de los pacientes, aunque éstos no sean clínicamente relevantes. ([Susmallian 2001](#)). La colocación de drenajes aspirativos ayuda a su prevención.
- **Adherencias:** se producen cuando la prótesis queda en contacto con el peritoneo visceral y no está provista de ningún sistema antiadherente. Tal y como se ha expuesto anteriormente, esta complicación es extraordinariamente más frecuente cuando se usan prótesis reticulares de poro amplio. Las adherencias pueden dar lugar a



complicaciones digestivas como la obstrucción, el desarrollo de fístulas o incluso isquemia intestinal.

- **Fístula enterocutánea:** se produce cuando la prótesis queda en contacto con el intestino y erosiona la pared generando una comunicación entre el tubo digestivo y la piel. Se considera una complicación grave ya que provoca la infección secundaria del biomaterial y tiene una mortalidad de entre 6 y 20% a nivel mundial. Para su tratamiento es necesaria la retirada del biomaterial.
- **Migración del material protésico:** suele ser consecuencia de una mala integración del material y es una complicación poco frecuente, pero obliga a reintervenir al paciente con todas las complicaciones asociadas.
- **Contracción de la prótesis:** la contracción de las fibras de la malla durante el proceso de cicatrización provoca una disminución del tamaño de la malla. [Amid](#) demostró mediante radiología simple que se produce una contracción de aproximadamente el 20% del tamaño de la malla a los 10 meses de su implantación y en estudios de mallas extirpadas de pacientes observó que el tamaño del poro de éstas se había reducido también cerca de un 20% ([Amid 1997](#)).
- **Recidiva:** suele ser secundaria a la infección, sobre todo cuando es necesario retirar la prótesis implantada anteriormente. También tiene lugar cuando el anclaje de la prótesis no es correcto o cuando no existe suficiente *overlap* de los bordes de la prótesis con el orificio herniario ([Carbonell y Moreno Egea 2012](#)).
- **Dolor:** en un estudio retrospectivo en pacientes intervenidos de hernias ventrales primarias, [Erritzoe y cols. \(2012\)](#) encuentran que hasta un 10% de los pacientes tienen dolor de intensidad moderada-severa 3 años después de la reparación, y esto ocurre de manera significativa en aquellos pacientes en los que la hernia ha recidivado. [Ponten y cols. \(2014\)](#) centran su estudio en las hernias epigástricas primarias y encuentran resultados similares a los de [Erritzoe y cols. \(2012\)](#) en cuanto a la relación del dolor

crónico posoperatorio con la presencia de recidivas. Estos resultados podrían indicar que el dolor relacionado con estas intervenciones no sólo está relacionado con el atrapamiento nervioso que se produce al fijar las prótesis a los bordes del defecto como se cree tradicionalmente, sino que la integración del implante también podría estar relacionada ya que éste es parámetro directamente relacionado con el fallo del implante y el desarrollo de recidivas.

## 2. HIPÓTESIS Y DISEÑO EXPERIMENTAL



La introducción de materiales protésicos y su consolidación para la corrección de los defectos de la pared abdominal ha supuesto una revolución en el campo de la cirugía herniaria al proporcionar la posibilidad de cerrar sin tensión los defectos de la pared. Esto ha conllevado una disminución importante de la estancia posoperatoria, el dolor y las molestias que sufren los pacientes con una reducción significativa en la tasa de recidivas. Es frecuente que sea necesario emplear una prótesis que sustituya por completo a un fragmento de la pared abdominal para poder conseguir cerrar un defecto sin tensión y cuando esto ocurre, la vertiente superior de la prótesis queda en contacto directo con el tejido celular subcutáneo y la vertiente inferior en contacto con el peritoneo visceral.

La colocación de la prótesis en situación intraperitoneal requiere que el biomaterial tenga propiedades específicas para evitar que se formen adherencias con las estructuras del interior de la cavidad abdominal. Para ello, debe ser capaz de estimular un depósito mesotelial en su vertiente inferior que dé lugar a un verdadero neoperitoneo y por tanto evite la adhesión de las asas intestinales a la prótesis.

Asimismo, la prótesis debe integrarse en el tejido receptor y estimular una respuesta tisular adecuada para que se inicie el proceso de cicatrización y la reparación del defecto.

Por último, el biomaterial debe quedar completamente extendido y perfectamente adaptado a la pared sobre el peritoneo parietal una vez que se coloque para evitar que pueda desplazarse o plegarse, perdiendo así eficacia a la hora de corregir el defecto.

El arsenal de prótesis disponible en el mercado es muy amplio y existen muchos diseños que responden a cada uno de estos requisitos por separado, pero hasta ahora sólo las prótesis tipo *composite* han demostrado cumplir con todos ellos de forma simultánea.

Las prótesis tipo *composite* están formadas por al menos dos componentes: un componente integrador, generalmente una prótesis reticular de polipropileno o poliéster y el segundo la barrera antiadhesiva, habitualmente de tipo laminar, absorbible o no absorbible. De esta forma, los dos componentes se complementan en sus funciones y producen una prótesis que incorpora las propiedades de múltiples materiales y además evitan los efectos adversos ocasionados por materiales estrictamente reticulares cuando quedan en contacto con el peritoneo visceral. Además, al estar los *composites* recubiertos con materiales absorbibles en su superficie peritoneal, cualquier adherencia que se genere sobre esta superficie en el momento del implante, teóricamente podría desaparecer a medida que el material se va degradando.

Con esto se persigue conseguir unas prótesis que presenten una buena integración tisular con una buena adaptación del material al tejido receptor sin tener que modificar sus propiedades y que a la vez sean capaces de evitar la formación de adherencias y esto hace que los *composites* sean la primera opción terapéutica para el tratamiento de los defectos ventrales primarios de la pared abdominal y algunos incisionales, en función de su tamaño y su forma.

El presente trabajo se diseñó para estudiar el comportamiento *in vivo* de tres tipos de prótesis compuestas, dos empleadas habitualmente en clínica, *Ventrex® ST Hernia Patch (Vent)* y *Proceed® Ventral Patch (PVP)* y una novedosa, no sólo en cuanto a su composición, sino en cuanto a su sistema de implantación, *Parietex® Composite Ventral Patch (Ptx)*.

Los tres tipos de implantes están formados por una combinación de materiales absorbibles y no absorbibles y en su vertiente peritoneal tienen recubrimientos totalmente biodegradables, sin embargo, tienen comportamientos diferentes a distintos niveles y esto es debido a las diferencias en la composición y la estructura de cada uno de estos biomateriales. Cuando se desarrolla un nuevo modelo de biomaterial es necesario evaluarlo en comparación con otros ya existentes, y no de manera aislada,

para poder objetivar las ventajas e inconvenientes que pueda ofrecer frente a las opciones ya disponibles.

*Ptx* surge con el objetivo de dar respuesta a las limitaciones que presentan las prótesis compuestas ya comercializadas. Tiene una barrera química compuesta por colágeno hidrofílico y un sistema de implantación distinto a otros *composites* que busca asegurar su expansión y acoplamiento a la pared abdominal. La prótesis además es portadora de un anillo biodegradable hecho de un copolímero de ácido láctico y poliglicólico para reforzar su estructura y evitar deformaciones de la misma.

Las preguntas de investigación que nos planteamos fueron las siguientes:

- ***¿Existen diferencias entre el comportamiento de Parietex® Composite Ventral Patch y el de otras prótesis comercializadas (Ventrelex® y Proceed®) en cuanto a la formación adherencial? Si existen, ¿estas diferencias están relacionadas con la barrera química que contiene en su vertiente peritoneal?***
- ***¿Tiene Parietex® Composite Ventral Patch una adecuada integración en el tejido receptor? ¿Los elementos novedosos que contiene la prótesis (el anillo de refuerzo y el sistema de fijación) mejoran el posicionamiento de la prótesis y evitan que se deforme o migre, contribuyendo así a la adecuada integración de la prótesis en el tejido?***

Con el fin de responder a estas cuestiones se plantearon una serie de objetivos específicos:

- Cuantificar y clasificar la formación de adherencial para cada tipo de biomaterial.
- Evaluar la integración de cada biomaterial en el tejido receptor y si éste mantiene su forma y posición o si se pliega o migra.
- Evaluar la mesotelización de cada composite y la relación entre ésta y la formación de adherencias.
- Evaluar la formación de neoperitoneo.
- Cuantificar la respuesta inflamatoria que se produce en el tejido como consecuencia de la presencia de cada biomaterial.

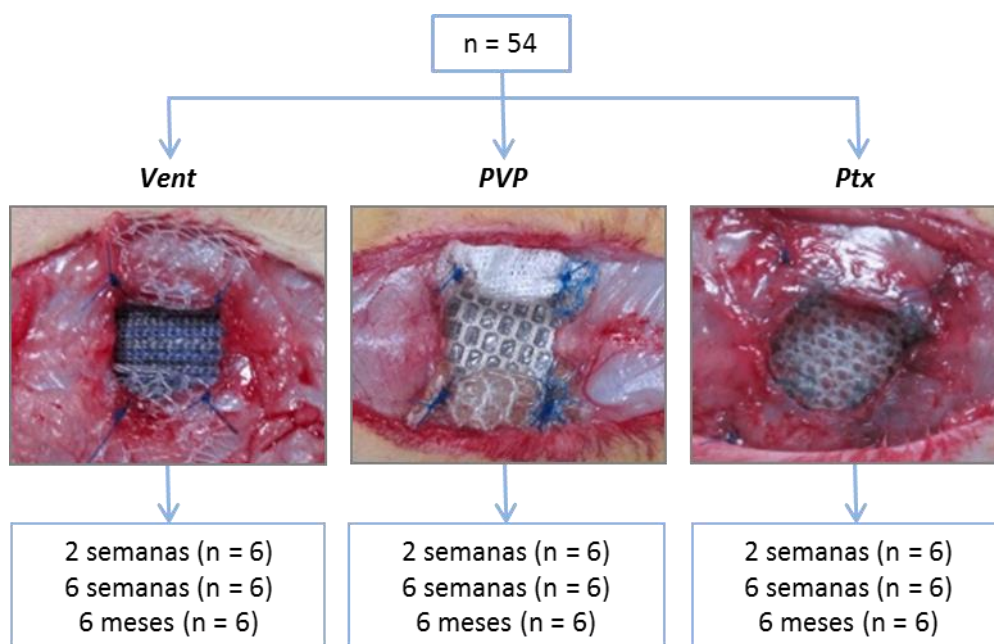
Para desarrollarlos se diseñó un modelo experimental utilizando conejos blancos machos de raza Nueva Zelanda de un peso aproximado de 3000 g ya que son un modelo de pared abdominal ampliamente ensayado por nuestro grupo, de fácil estabulación y sensible a materiales extraños que responde bien a la cirugía de la pared.

Los materiales objeto del estudio fueron tres prótesis compuestas *Vent*; *PVP* y una nueva, no ensayada previamente, *Ptx*. Se emplearon estos materiales para la reparación de un defecto total circular de 1,5 cm de diámetro de la pared creado previamente sobre la línea alba.

Al ser biomateriales compuestos por elementos absorbibles y no absorbibles, el estudio de su comportamiento en diferentes tiempos del proceso de regeneración era esencial. Por ello el experimento incluyó tres tiempos de estudio: a corto (2 semanas (s)), medio (6 semanas) y largo plazo (6 meses (m)).



En total se emplearon 54 animales, aleatorizados para recibir una de las 3 prótesis: *Vent* ( $n = 18$ ), *PVP* ( $n = 18$ ) y *Ptx* ( $n = 18$ ). En cada tiempo de estudio, se seleccionó 6 animales de cada grupo de estudio para evaluar el comportamiento de los distintos implantes (*Figura 11*).



**Figura 11.** Grupos de estudio.

Se hizo especial hincapié en la vigilancia de la interfaz peritoneal ya que es a este nivel donde se produce una de las complicaciones más importantes de todos los implantes, las adherencias y es aquí donde los nuevos diseños de prótesis compuestas prometen resultados mejores que otros diseños.

El control del comportamiento a nivel peritoneal se llevó a cabo mediante la realización de laparoscopias exploratorias a los 3 y 7 días (d) y a las 2 y 6 semanas post-implante. Esto permitió ver el nivel de integración de la prótesis a la pared abdominal y seguir la evolución del proceso de formación adherencial en los primeros tiempos después del implante, momento en que se forma la mayor parte de las adherencias.

En los grupos cuyo fin de estudio coincidía con un tiempo de estudio laparoscópico no se realizó laparoscopia el día de la extracción de muestras.

Los estudios morfológicos para evaluar el comportamiento, la integración tisular y la mesotelización de los distintos implantes se llevaron a cabo mediante técnicas de microscopía óptica, microscopía electrónica de barrido e inmunohistoquímica.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS



### 3.1 ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se emplearon 54 conejos blancos machos de raza Nueva Zelanda de un peso aproximado de 3000 g. El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética de Experimentación Animal de la Universidad de Alcalá (CEI2011021) y se llevó a cabo en el Centro de Experimentación Animal de la Universidad de Alcalá.

Los animales se mantuvieron estabulados individualmente durante todo el estudio en módulos de estabulación compuestos de doce unidades.

La alimentación consistió en pienso compactado en *pellets* no esterilizado, administrado tanto durante los días de estabulación previos a la cirugía, como a partir de las veinticuatro horas después de ésta. Todos los animales tuvieron acceso libre a agua.

Dentro del estabulario, los animales estuvieron sometidos a condiciones de luz, ruido, humedad y temperatura estandarizadas según la normativa vigente, y constantes durante la duración del estudio.

El manejo íntegro de los animales se hizo de acuerdo a la legislación vigente de protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos recogida en la Guía para el cuidado y Manejo de Animales de Laboratorio de los Institutos de Salud Español y Europeo (Ley 32/2007, Real decreto 1201/2005, Directiva Europea 2010/63/UE y Normativa del Consejo de Europa ETS123).

## 3.2 MATERIALES EMPLEADOS EN LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

### 3.2.1 Material protésico

- **Ventrex® ST Hernia Patch** (Bard Davol Inc, Warwick, RI, USA) (*Figura 12*).

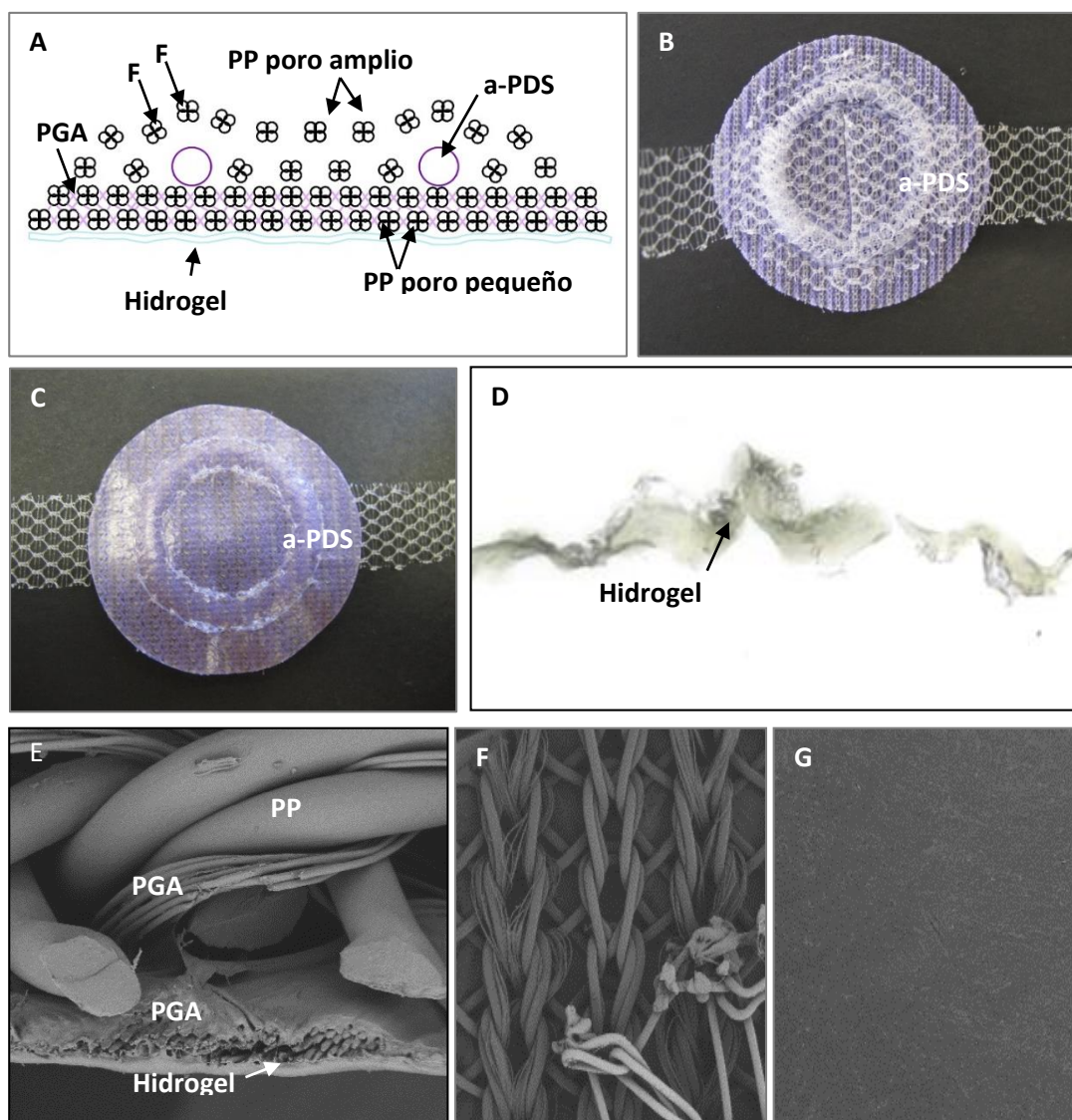
*Ventrex® ST Hernia Patch* es una prótesis circular de 4,3 cm de diámetro, compuesta por dos capas, una superior (vertiente parietal o subcutánea) y una inferior (vertiente peritoneal).

La vertiente parietal consiste en una malla de polipropileno de poro amplio, diseñada para fomentar una respuesta fibroblástica temprana que favorezca la integración de la prótesis en el tejido.

La vertiente peritoneal se compone de una malla de poro pequeño tejida con fibras de PP y PGA (absorbible en 90 días), recubierta por una barrera biodegradable basada en la Tecnología Sepra®. Esta barrera se compone de un hidrogel de hialuronato de sodio, carboximetilcelulosa y polietilenglicol que se expande tras ser hidratado para minimizar la adhesión de las asas intestinales a la prótesis. Se degrada a los 30 días, proporcionando protección frente a la formación de adherencias durante el periodo crítico de regeneración tisular.

Para facilitar su adecuada colocación, cuenta con una especie de bolsillos que permiten el manejo de la prótesis una vez colocada en el defecto y un anillo de polidioxanona monofilar (absorbible en 180 días) con tecnología SorbaFlex® Memory Technology (a-PDS) que ayuda a mantener su forma característica evitando que la prótesis se pliegue.

Para su fijación tiene dos tiras en la parte superior que se cortan una vez que se ha colocado la prótesis correctamente y se suturan a los bordes del defecto.



**Figura 12. Vent.** **A**, esquema de la estructura de la prótesis; **B**, vertiente parietal de la prótesis antes de su implantación; **C**, vertiente peritoneal de la prótesis; **D**, detalle del hidrogel de la vertiente inferior del implante (TM 50x); **E**, detalle a MEB (microscopía electrónica de barrido) (500x) de la estructura del biomaterial; **F**, imagen de MEB (200x) de la vertiente subcutánea; **G**, detalle a MEB (1000x) de la vertiente peritoneal del implante (F: filamento; PP: polipropileno; PGA: ácido poliglicólico; a-PDS: anillo de refuerzo de polidioxanona).

- **Proceed® Ventral Patch** (Ethicon Johnson & Johnson, Somerville, NJ, USA) (*Figura. 13*).

*Proceed® Ventral Patch* es una prótesis de 4,3 cm de diámetro compuesta por múltiples capas de materiales absorbibles y no absorbibles laminados.

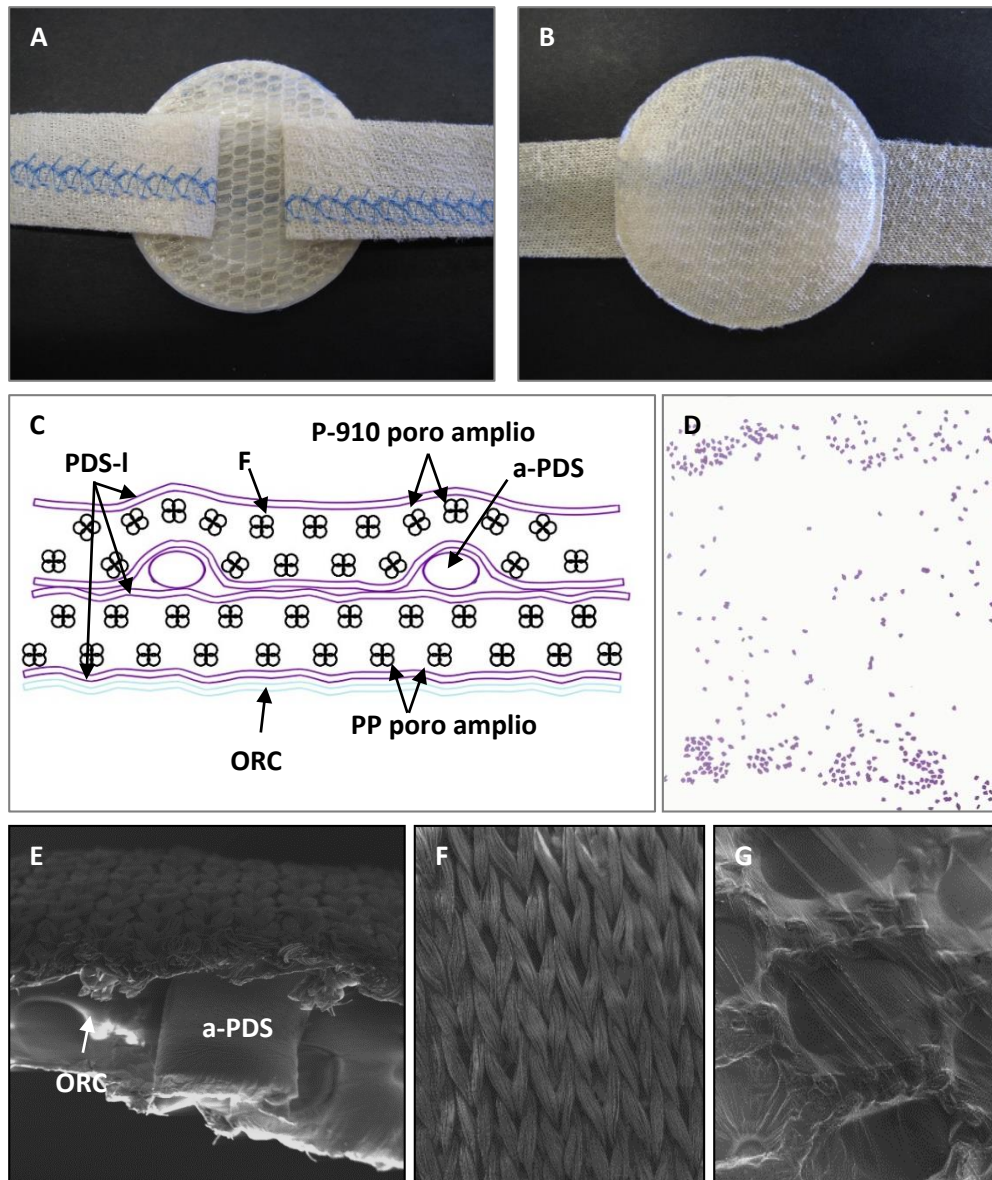
La capa superior es una malla reticular de poro amplio *Vicryl® Mesh* (poliglactina 910, absorbible a 90 días), laminada con PDS.

La capa inferior está compuesta por una malla reticular de poro pequeño de PP, *Prolene® Soft Mesh*, laminada, al igual que la capa superior, con PDS. Esta capa tiene además una estructura de celulosa regenerada oxidada (ORC) que se absorbe a las 4 semanas cuya función es proporcionar una barrera que separe físicamente la malla de polipropileno de los órganos abdominales durante el periodo crítico de regeneración del tejido.

Consta de un anillo de posicionamiento de PDS, situado entre las capas superior e inferior, que proporciona estabilidad a la malla y favorece su colocación.

Para su fijación tiene dos tiras que se cortan una vez que la prótesis está correctamente colocada y se suturan a los bordes del defecto.





**Figura 13. PVP.** **A**, vertiente parietal de la prótesis antes de su implantación; **B**, vertiente peritoneal de la prótesis; **C**, esquema de la estructura de la prótesis; **D**, detalle del implante (TM 50x); **E**, detalle a MEB (200x) de la estructura del biomaterial; **F**, imagen de MEB (200x) de la vertiente subcutánea; **G**, detalle de MEB (200x) de la vertiente peritoneal del implante (P-910: poliglactina 910; PDS-I: polidioxanona laminada; F: filamento; a-PDS: anillo de refuerzo de polidioxanona; PP: polipropileno; ORC: barrera biodegradable de celulosa regenerada oxidada).

- **Parietex® Composite Ventral Patch** (Covidien Sofradim Production, Trévoux, Francia) (*Figura 14*).

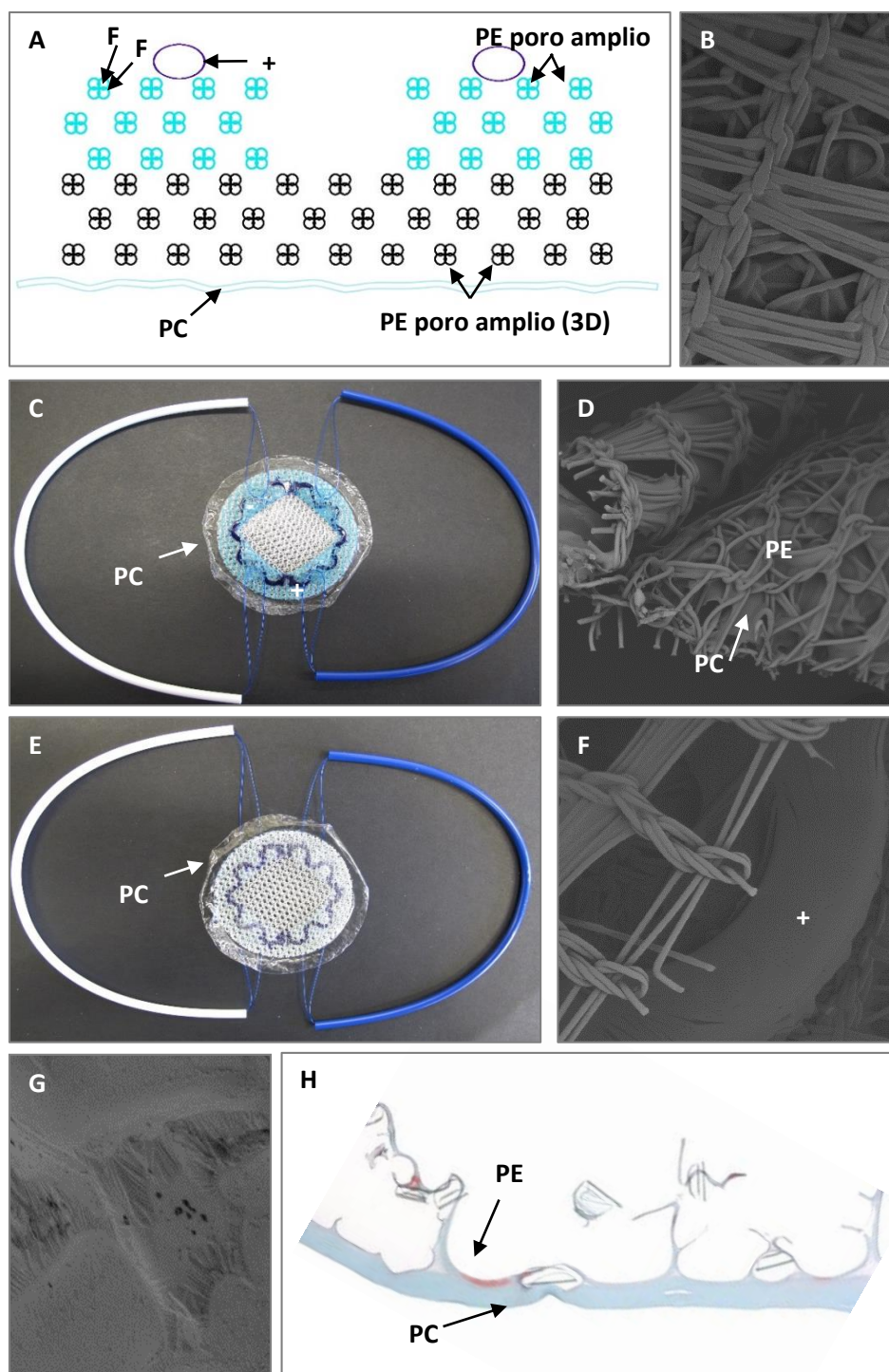
*Parietex® Composite Ventral Patch* es una prótesis de 4,6 cm de diámetro, con una estructura ligeramente diferente a los otros composites, no existiendo dos capas (superior e inferior) definidas como tales. Es una estructura tridimensional con una película colocada en su vertiente peritoneal.

La vertiente parietal de la prótesis está compuesta por dos estructuras: una malla reticular de poliéster de poro amplio (teñida de color verde) que se prolonga hacia arriba para dar lugar al sistema de fijación y bajo ésta, una estructura tridimensional reticular de poliéster monofilar (blanco) con poros ligeramente más grandes que los de la estructura superior (1,5 x 1,8 mm vs. 1,1 x 1,6 mm). Al ser una estructura con poros amplios, favorece la regeneración tisular.

La película absorbible colocada en la vertiente peritoneal está compuesta por colágeno hidrofílico de origen porcino, polietilenglicol y glicerol. La película, que no sólo recubre la vertiente inferior de la prótesis, sino que sobresale unos milímetros del borde de ésta, separa físicamente la prótesis de las asas intestinales, evitando la formación de adherencias. La barrera química se degrada en un plazo de 4 semanas.

La prótesis tiene además dos estructuras auto-expansoras compuestas de un copolímero de ácido láctico y poliglicólico (PGLA) con forma de hemi-anillos que impiden que la prótesis pierda su forma original cuando se pliega para ser introducida por el orificio del defecto y aseguran su adecuada colocación.

El sistema de fijación a la pared abdominal es una estructura reticular de poliéster monofilar que consta de 4 solapas que se deben suturar a los bordes del defecto y dos asas extraíbles que ayudan a la adecuada colocación de la prótesis y deben retirarse una vez fijada.



**Figura 14. Ptx.** **A**, esquema de la estructura de la prótesis; **B**, imagen a MEB (200x) de la vertiente subcutánea de la prótesis; **C**, vertiente parietal del implante; **D**, detalle de la estructura tridimensional de la prótesis a MEB (150x); **E**, vertiente peritoneal de la prótesis; **F**, detalle a MEB (200x) de la estructura autoexpansora de PGLA; **G**, detalle a MEB (1000x) de la vertiente peritoneal del implante; **H**, película de la vertiente inferior del implante (TM 50x) (F: filamento; PE: poliéster; +: estructura autoexpansora de PGLA; PC: película de colágeno).

### 3.2.2 Instrumental quirúrgico (Figura 15)

- Portaagujas
- Pinzas de disección tipo Adson sin dientes
- Tijeras rectas y curvas de Metzembaum
- Bisturí con hoja del número 12
- Pinzas de Halstead
- Punch

Todo el instrumental se esterilizó en autoclave.

### 3.2.3 Material de sutura (Figura 15)

- Assufil® (Assut, Europa) 3/0: sutura de PDS multifilar absorbible a 180 días.
- Prolene® (Ethicon, EEUU) 4/0: sutura de PP monofilar no absorbible.
- Mersilk® (Ethicon, UK) 3/0: sutura multifilar de seda no absorbible.



**Figura 15.** Instrumental quirúrgico y material de sutura

### 3.3 TÉCNICA QUIRÚRGICA

#### 3.3.1 Analgesia y anestesia

Se empleó una mezcla de ketamina hidrocloreto (Ketolar® 50 mg/ml, Parke-Davis, España) (70 mg/Kg), diazepam (Valium® 10 mg/2 ml, Roche, España) (1,5 mg/Kg) y clorpromazina (Largactil® 50 mg/ml, Rhone-Poulenc, España) (1,5 mg/Kg) como anestésico, administrado por vía intramuscular. La ketamina a dosis superiores a 44 mg/Kg ejerce un doble efecto, primero como sedante, y segundo produciendo inmovilización a los pocos minutos de su administración. Esto, unido a los efectos sedantes y miorrelajantes de la clorpromazina y el diazepam proporciona una anestesia adecuada para la realización del procedimiento quirúrgico.

En algunas ocasiones, se administró una dosis adicional de la mezcla anestésica a nivel intraperitoneal durante la cirugía.

Para minimizar el dolor peri y post-operatorio, una hora antes de la cirugía y en los tres días posteriores a ésta, los animales recibieron 0,05 mg/Kg de buprenorfina (Buprecare® 0,3 mg/ml, Divasa Farmavic, España) por vía intramuscular.

#### 3.3.2 Implante de los biomateriales

Tanto la cirugía como el análisis por laparoscopia se realizaron de forma aleatorizada para minimizar la existencia de sesgos. Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo cirujano (JMB).

Una vez anestesiados los animales, se procedió al rasurado de la pared anterior del abdomen y a su desinfección con povidona yodada.

Empleando una técnica quirúrgica estéril, se practicó una incisión vertical de 3 cm de longitud en la zona central de la piel de la pared abdominal, que se corresponde interiormente con la línea alba. Una vez diseccionados la piel y el tejido celular subcutáneo se localizó la línea alba, y empleando un *punch* de 1,5 cm de diámetro se creó un defecto sobre ésta que comprendía todos los planos (fascia, músculo y peritoneo parietal) (*Figura 16A*). Para un mayor control de los bordes del defecto y mayor comodidad a la hora de introducir el biomaterial a través de éste, se colocaron dos puntos de PDS de 3/0 a modo de guía.

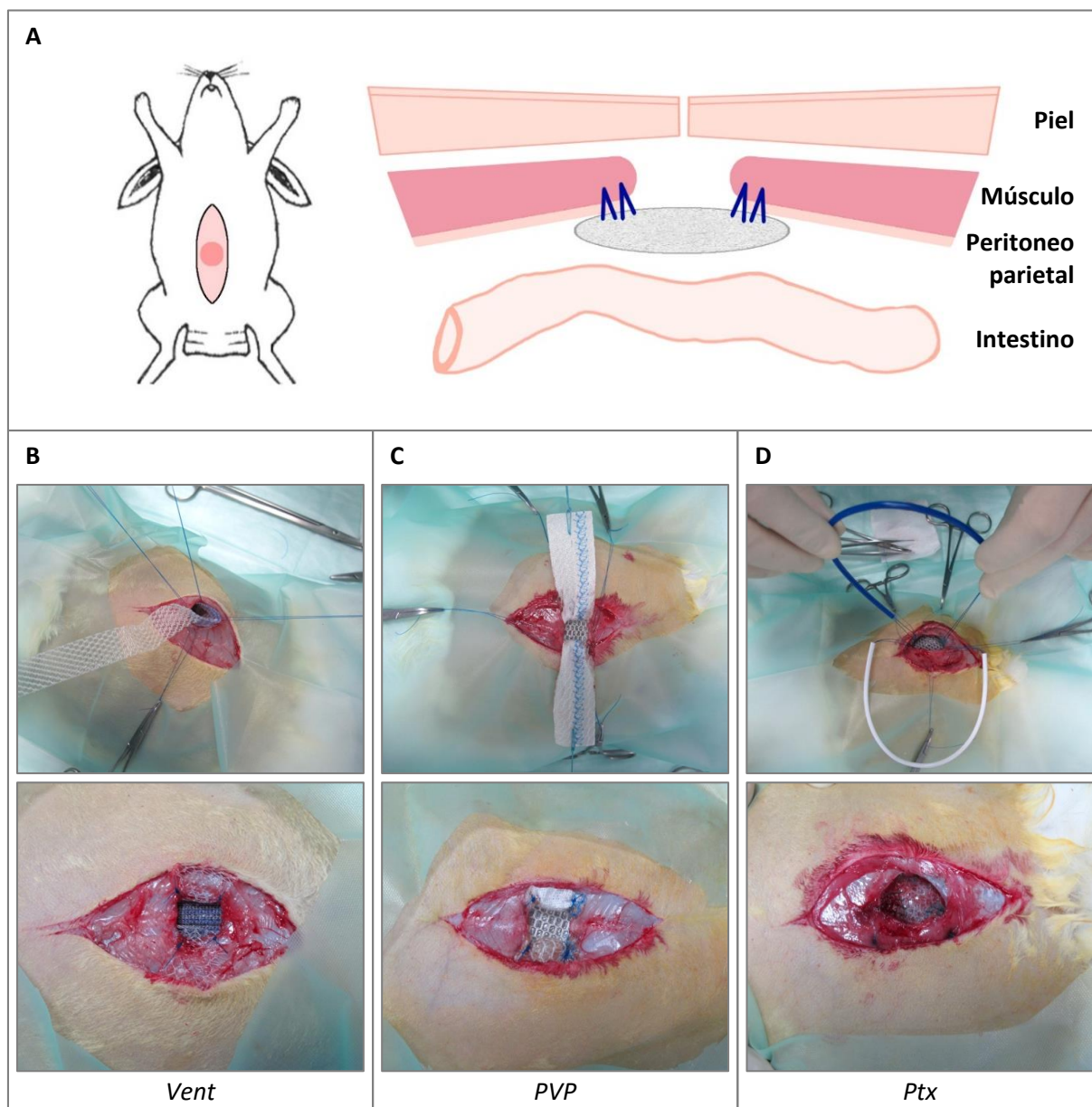
A través del defecto se introdujo en la cavidad abdominal el biomaterial correspondiente (previamente hidratado en suero salino durante 10 segundos), que gracias a sus características se expandía, quedando perfectamente situado, con su vertiente superior en contacto con la pared abdominal y el peritoneo parietal y su vertiente inferior en contacto directo con las asas intestinales.

Una vez colocada la prótesis en posición, en el caso del *Vent* y el *PVP* quedaban dos tiras que sobresalían a través del defecto que se cortaron y fijaron a los bordes de éste empleando dos puntos de polipropileno de 4/0 en cada tira (*Figuras 16B y C*).

En el caso del *Ptx*, con ayuda de las dos asas se colocó la prótesis en posición y se suturaron las 4 solapas de fijación a los bordes del defecto con cuatro puntos de polipropileno de 4/0 y se retiraron las dos asas de colocación (*Figura 16D*).

Cuando los biomateriales estaban perfectamente fijados a los bordes del defecto, se retiraron los dos puntos de PDS y se cerró el plano cutáneo con puntos en “U” empleando un hilo de seda de 3/0.





**Figura 16. Implantación de los tres modelos de prótesis.** **A**, esquema de la situación de la prótesis una vez implantada. **B**, **C** y **D**, fotografías tomadas en el momento del implante, **arriba**, antes de cortar los elementos de fijación extraíbles; **abajo**, aspecto final del implante antes del cierre de la sutura cutánea.

### 3.3.3 Laparoscopia secuencial

El examen laparoscópico se realizó empleando una torre de laparoscopia equipada con dos pantallas y sistema de videograbación (*Figura 17*).

A los 3 y los 7 días y a las 2 y las 6 semanas tras la primera intervención, cada animal fue sometido al mismo procedimiento de anestesia, rasurado y desinfección que en la intervención inicial para la realización de la técnica laparoscópica.

Se realizó una incisión cutánea de 0,6 cm a nivel de la línea alba, 2 cm por debajo de la laparotomía realizada para el implante. Posteriormente se procedió a la incisión del plano muscular y peritoneal para permitir la inserción en la cavidad abdominal de un trocar metálico con llave para insuflación (Karl Storz, Tuttlingen, Alemania). Se fijó el trocar a los bordes de la incisión realizando una bolsa de tabaco con polidioxanona de 3/0 y se introdujo la óptica Storz (Karl Storz, Tuttlingen, Alemania) de 3 mm y 0°. El neumoperitoneo se realizó con CO<sub>2</sub> a una presión máxima de 8 mm Hg.

Cuando se hubo obtenido el neumoperitoneo, se realizó el estudio laparoscópico de la cavidad, realizando un barrido de lado a lado de la misma con el fin de visualizar el implante y el tejido que estaba en contacto con éste. Se tomaron numerosas fotografías del implante durante el examen laparoscópico, que también se grabó en vídeo para su posterior análisis.

Una vez concluido el estudio laparoscópico se cerró el plano muscular con una sutura de PDS de 3/0 y el plano cutáneo con seda de 3/0.

La duración total del estudio laparoscópico en todos los casos fue inferior a 2 minutos.





**Figura 17.** Imágenes del quirófano de experimentación con el equipo de laparoscopia mientras se realiza uno de los procedimientos de control de adherencias.

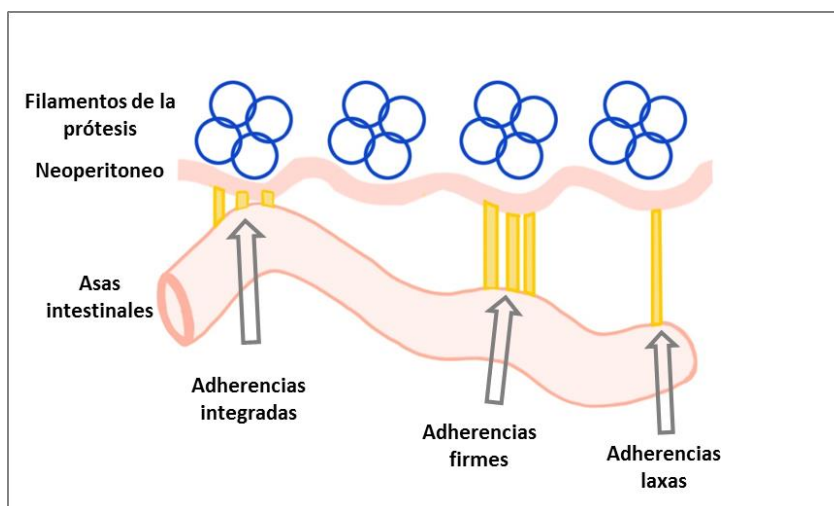
### 3.4 PROCOTOLO DE RECOGIDA DE DATOS

Se recogió el peso de los animales al inicio y al final del estudio. Antes de cada nuevo procedimiento (laparoscopias y extracción de muestras) se realizó un examen macroscópico de cada animal con el fin de diagnosticar el desarrollo de complicaciones tales como la formación de hernias, la presencia de signos de infección o de rechazo del biomaterial, la dehiscencia de la sutura cutánea o la formación de seroma.

Durante la laparoscopia se valoró el nivel de integración tisular del *composite* y se registró la formación de adherencias siguiendo una clasificación previamente establecida por nuestro grupo de investigación (*Figura 18*) (Bellón y cols. 1996) en:

- Laxas (aspecto transparente y fácil disección).
- Firmes (aspecto blanquecino y difícil disección).
- Integradas (peritoneo visceral adherido a la prótesis con difícil plano de disección entre ambos).

Todos los resultados se recogieron individualmente en una tabla (*Tabla V*).



**Figura 18.** Esquema de clasificación de las adherencias según su consistencia: *laxas, firmes e integradas* (modificado de Bellón y cols. 1996).

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS					
<b>Animal nº:</b>	<b>Grupo de estudio:</b>				
<b>Prótesis:</b>	Vent	PVP	Ptx		
<b>Fecha intervención:</b>	<b>Fecha extracción de muestras:</b>				
<b>Peso inicial:</b>	<b>Peso final:</b>				
<b><u>Laparoscopias</u></b>					
<b>3 días</b>	<b>Examen macroscópico</b>				
	<b>Grado de adherencias</b>	No	Laxa	Firme	Integrada
	<b>Estructuras involucradas</b>	Omentum			Serosa intestinal
	<b>Integración</b>				
<b>7 días</b>	<b>Examen macroscópico</b>				
	<b>Grado de adherencias</b>	No	Laxa	Firme	Integrada
	<b>Estructuras involucradas</b>	Omentum			Serosa intestinal
	<b>Integración</b>				
<b>14 días</b>	<b>Examen macroscópico</b>				
	<b>Grado de adherencias</b>	No	Laxa	Firme	Integrada
	<b>Estructuras involucradas</b>	Omentum			Serosa intestinal
	<b>Integración</b>				
<b>6 semanas</b>	<b>Examen macroscópico</b>				
	<b>Grado de adherencias</b>	No	Laxa	Firme	Integrada
	<b>Estructuras involucradas</b>	Omentum			Serosa intestinal
	<b>Integración</b>				
<b>6 meses</b>	<b>Examen macroscópico</b>				
	<b>Grado de adherencias</b>	No	Laxa	Firme	Integrada
	<b>Estructuras involucradas</b>	Omentum			Serosa intestinal
	<b>Integración</b>				
<b>Observaciones</b>					

Tabla V. Tabla de recogida de datos

Una vez transcurrido el tiempo de estudio (2 semanas, 6 semanas y 6 meses), los animales correspondientes fueron anestesiados del mismo modo que en el procedimiento quirúrgico y se les administró una dosis letal de pentobarbital sódico 20% (Dolethal®, 200 mg/ml, Ventoquinol SA, Francia) siguiendo la normativa vigente para la eutanasia en animales de experimentación.

Para la recogida de las muestras se realizó una incisión horizontal en “U” a lo largo de la pared abdominal para levantarla en bloque en forma de charnela con el fin de visualizar el implante desde la vertiente peritoneal, pudiendo evaluar el estado de integración de ésta en el tejido y la formación adherencial.

La pieza se extrajo en bloque para la evaluación de la superficie de la prótesis cubierta por adherencias empleando una plantilla de acetato (*Figura 19*).

Finalmente, se tomaron muestras de cada animal para los distintos estudios morfológicos e inmunohistoquímicos. Dichas muestras se dividieron para estudio de microscopía óptica, microscopía electrónica de barrido e inmunohistoquímica.

### 3.5 PROCESADO DE LAS MUESTRAS

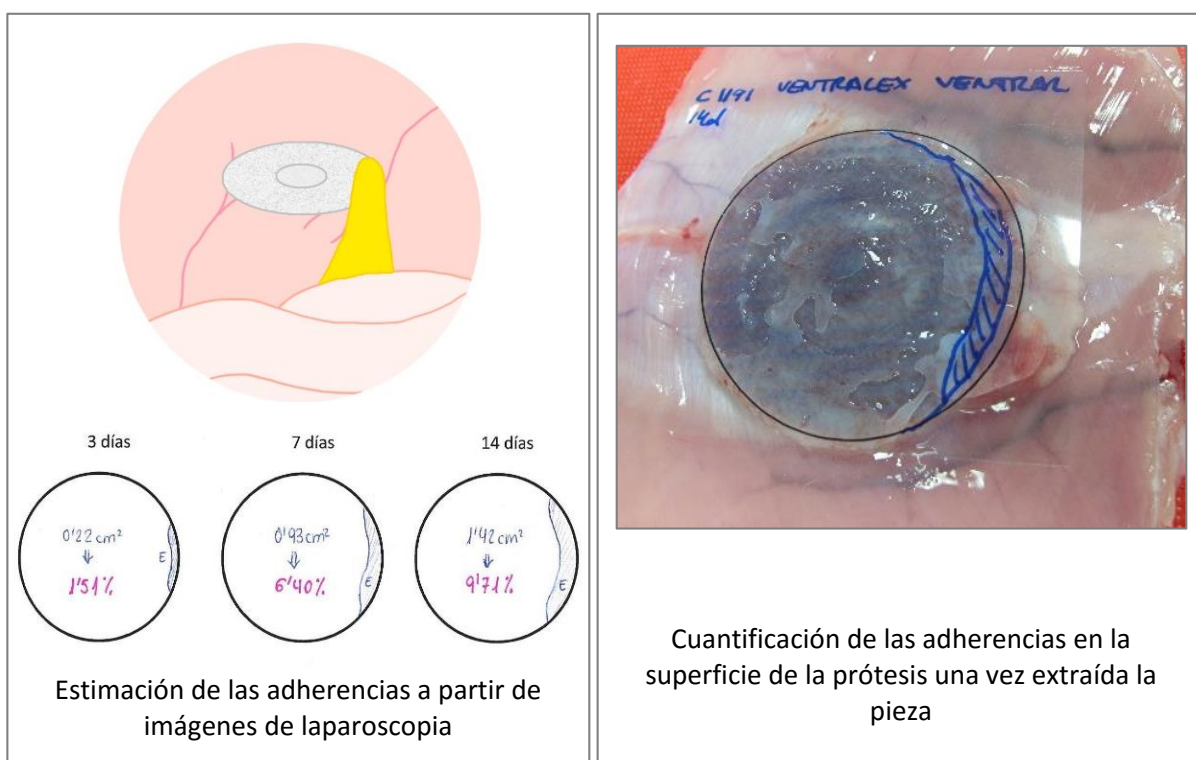
#### 3.5.1 Formación adherencial

Sobre una plantilla de acetato del mismo tamaño que la prótesis se dibujó la distribución de las adherencias en cada exploración laparoscópica (*Figura 19*).

En el momento de la recogida de las muestras se repitió el análisis macroscópico y una vez que la pieza fue extraída en bloque, se repitió el estudio de las adherencias colocando una plantilla de acetato del mismo tamaño que la prótesis sobre ésta y perfilando el contorno de las adherencias presentes en la superficie del biomaterial. Estos resultados se cotejaron con los obtenidos durante las laparoscopias.

El análisis de las plantillas de acetato se llevó a cabo mediante análisis de imagen computarizado (Image J. NIH; <https://imagej.nih.gov/ij/>).

Los resultados se expresaron como el porcentaje de la superficie del implante ocupado por adherencias, del 0% al 100% (sin adherencias o completamente cubierto por adherencias), en función de la estructura anatómica involucrada en la adherencia (omentum o asas intestinales) y en función del tipo de adherencia (laxa, firme o integrada).



**Figura 19.** Esquema de la cuantificación de la superficie de prótesis cubierta por adherencias según la observación macroscópica de las mismas.

### 3.5.2 Estudio morfológico

#### 3.5.2.1 Microscopía óptica

##### 1) Fijación

Las muestras destinadas a microscopía óptica se recogieron y fijaron en F-13. El F-13 es una solución fijadora compuesta por etanol (60%), metanol (20%), polietilenglicol (7%) y agua destilada (13%).

##### 2) Inclusión

Una vez transcurrido el tiempo necesario para asegurar una adecuada fijación de los tejidos las muestras fueron deshidratadas e incluidas en parafina siguiendo el protocolo detallado a continuación:

- Etanol 70% ..... 10 minutos.
- Etanol 96% ..... 20 minutos.
- Etanol 100% ..... 21 minutos (3 x 7 minutos).
- Etanol 100%-Acetato n-butilo (1:1) ..... 10 minutos
- Acetato n-butilo ..... 20 minutos (2 x 10 minutos).
- Acetato n-butilo-Parafina (1:1) ..... 15 minutos (en estufa a 60°C).
- Parafina ..... 30 minutos (en estufa a 60°C).

Tras la deshidratación y parafinado, las muestras se incluyeron en moldes con parafina líquida a 60°C y se dejaron enfriar.

##### 3) Corte de las muestras incluidas en parafina

Cuando los bloques de parafina estuvieron solidificados, se cortaron con un microtomo rotatorio MICROM HM-325 realizando cortes de 5 µm de espesor que fueron posteriormente estirados en un baño de agua caliente y recogidos con portaobjetos

impregnados con una solución de polilisina al 10% en agua destilada para facilitar la adhesión de las muestras al vidrio.

Una vez secos, se desparafinaron los cortes con xilol (30 minutos) y se rehidrataron con alcoholes de concentración decreciente: etanol 100% (10 minutos), etanol 96% (10 minutos) y etanol 70% (10 minutos) hasta alcanzar la rehidratación completa con agua destilada.

Para los estudios histológicos se emplearon tres técnicas con el fin de visualizar correctamente los diversos componentes tisulares: hematoxilina-eosina (HE), tricrómico de Mason (variante de Goldner-Gabe) (TM) y rojo Sirio (RS).

Tras el proceso de tinción y montaje las muestras fueron observadas en un microscopio óptico Zeiss Axiophot (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania) equipado con AxioCam HR (Zeiss).

#### **4) Tinciones**

##### Hematoxilina-eosina

- Tinción con hematoxilina de Carazzi durante 20 minutos.
- Lavado con agua corriente durante 10 minutos para el viraje de la hematoxilina.
- Tinción con eosina alcohólica durante 3 minutos.
- Lavado de los cortes en agua.
- Deshidratación en etanol al 96% durante 5 minutos.
- Deshidratación en etanol al 100% durante 5 minutos.
- Aclaramiento en xilol durante 10 minutos.
- Montaje con Cytoseal™ (Thermo Scientific).



### Tricrómico de Masson

- Tinción con hematoxilina de Carazzi durante 20 minutos.
- Lavado con agua corriente durante 10 minutos.
- Tinción con fucsina durante 10 minutos.
- Lavado rápido en agua acética al 1%.
- Tinción con orange G durante 10 minutos.
- Lavado rápido en agua acética al 1%.
- Tinción con verde luz durante 10 minutos.
- Lavado con agua con unas gotas de etanol al 96%.
- Deshidratación en etanol al 96% durante 2 minutos.
- Deshidratación en etanol al 100% durante 5 minutos.
- Aclaramiento en xilol durante 10 minutos.
- Montaje con Cytoseal™ (Thermo Scientific).

### Rojo Sirio

- Tinción con rojo Sirio 30 minutos.
- Lavado con ácido clorhídrico 0,01 N durante 10 minutos.
- Tinción con hematoxilina de Weigert 10 minutos.
- Lavado con agua corriente.
- Deshidratación rápida en etanol al 100%.
- Aclaramiento de los cortes en xilol y montaje con Cytoseal™ (Thermo Scientific).

Esta técnica permite distinguir entre el colágeno maduro (colágeno tipo I), que se ve en tonos más rojizos y el colágeno inmaduro (colágeno tipo III), que aparece en tonos amarillo-verdosos, cuando se realiza la observación con luz polarizada.

La técnica se basa en la interacción y orientación entre los grupos sulfónicos del colorante con los grupos amino de la lisina e hidroxilisina y los grupos guanidina de la

arginina de las fibras de colágeno, que dan lugar a coloraciones diferentes en función del grado de maduración del colágeno.

### 3.5.2.2 Microscopía electrónica de barrido

#### 1) Fijación y deshidratación

Las muestras se fijaron en glutaraldehído al 3% entre una y tres horas a 4°C. Transcurrido este tiempo se sustituyó el glutaraldehído por tampón Millonig (pH 7,3) para su preservación hasta ser deshidratadas.

La deshidratación se realizó con etanoles de concentraciones crecientes:

- Etanol 30% ..... 15 minutos.
- Etanol 50% ..... 15 minutos.
- Etanol 70% ..... 15 minutos.
- Etanol 90% ..... 15 minutos.
- Etanol 100% ..... 15 minutos.

#### 2) Punto crítico

Tras la deshidratación, las piezas se colocaron en paquetes individuales de papel de filtro y se sometieron a punto crítico para su total desecación en un Polaron E-3000 (Polaron, Newhaven, Reino Unido) empleando CO<sub>2</sub>.

### **3) Metalizado**

Finalmente, se montaron en platinas de aluminio para microscopía electrónica de barrido de 0,5 pulgadas, se inmovilizaron con cinta adhesiva de doble cara y se metalizaron con oro-paladio.

La observación de las muestras se realizó en un microscopio electrónico de barrido Zeiss DMS-950 (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania).

#### **3.5.3 Estudio morfométrico**

Se realizaron mediciones del neoperitoneo formado en la superficie del implante en los distintos tiempos de estudio. El neoperitoneo se define como la distancia existente entre el borde del material protésico y el mesotelio neoformado. Se hicieron 10 medidas aleatorias del espesor del neoperitoneo en 10 secciones histológicas (100x) de cada espécimen. Las imágenes para el análisis fueron capturadas con una cámara montada en un microscopio óptico (AxioCam, HR, Zeiss). El software empleado para estas determinaciones fue el analizador de imágenes AxioCam (AxioCam HR, Zeiss).

### 3.5.4 Estudio inmunohistológico

#### 3.5.4.1 Inmunofluorescencia

Se utilizó para valorar la presencia de colágeno I y colágeno III en el tejido neoformado. Para ello se emplearon dos anticuerpos monoclonales: anti-colágeno I (Sigma, St Louis, MO, USA) y anti-colágeno III (Medicorp, Montreal, Canadá).

Como control negativo, se empleó PBS-Tween (tampón fosfato salino-Tween) en lugar de anticuerpo primario.

El procesamiento de las muestras para la realización de esta técnica fue el mismo que se empleó para los estudios de microscopía óptica (ver sección de microscopía óptica: **1) fijación; 2) inclusión; 3) corte de las muestras incluidas en parafina**).

- Lavado de las muestras con PBS-Tween (pH=7,4), tres pases de 5 minutos.
- Permeabilización de los cortes con proteinasa K (1:100 en tampón fosfato salino (PBS)), 10 minutos a 37°C.
- Bloqueo de las zonas de unión inespecíficas con albúmina de suero bovino (BSA) al 3% en PBS (pH=7,4) durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- Incubación con el anticuerpo primario: anticuerpo monoclonal anti-colágeno I (1:400 en PBS) o anti-colágeno III (1:500 en PBS) diluido en BSA 3%. La incubación se realiza en cámara húmeda a 4°C durante toda la noche.
- Lavado con PBS-Tween, tres pases de 5 minutos.
- Incubación con el anticuerpo secundario conjugado con rodamina (1:200 en PBS). Se realiza durante 60 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente y en oscuridad.
- Lavado con PBS-Tween, tres pases de 5 minutos.

- Marcaje de los núcleos celulares con 4',6-diamino-2-fenilindol (DAPI) (1  $\mu$ l/ml) en oscuridad.
- Lavado con PBS-Tween, cuatro pases de 10 minutos.
- Montaje en medio acuoso con Fluoromount G® (Southern Biotech).

Las muestras se observaron a 200x en un microscopio confocal Leica SPS (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemania) gestionado por el grupo GITBIT-UAH que está integrado en la plataforma ICTS de caracterización de tejidos y materiales (Servicio de Microscopía Confocal U17) del Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), formando parte de la Infraestructura Integrada de Producción y Caracterización de Nanomateriales, Biomateriales y Sistemas en Biomedicina (NANBIOSIS).

#### 3.5.4.2 Inmunohistoquímica

Se evaluó la respuesta inflamatoria mediante cuantificación de la reacción macrofágica utilizando un anticuerpo monoclonal específico para macrófagos de conejo, RAM-11 (DAKO M-633, CA, USA).

El procesado de las muestras para la realización de esta técnica fue el mismo que se empleó para los estudios de microscopía óptica (ver sección de microscopía óptica: **1) fijación; 2) inclusión; 3) corte de las muestras incluidas en parafina**).

La técnica empleada fue la de la avidina-biotina marcada con fosfatasa alcalina. Como control negativo, se empleó PBS en lugar de anticuerpo primario.

- Lavado de las muestras con PBS (pH=7,4), tres pases de 5 minutos.

- Bloqueo de las zonas de unión inespecíficas con BSA al 3% en PBS (pH=7,4) durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- Incubación con anticuerpo primario, RAM-11 (1:50 en PBS) durante toda la noche en cámara húmeda a 4°C.
- Lavado con PBS, tres pases de 5 minutos.
- Incubación con el anticuerpo secundario biotinado diluido en PBS durante 60 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente.
- Lavado con PBS, tres pases de 5 minutos.
- Incubación con el complejo Estreptavidina®-Fosfatasa alcalina (1:200) durante 60 minutos a temperatura ambiente.
- Lavado con PBS, tres pases de 5 minutos.
- Revelado con el sustrato cromogénico durante 15 minutos, controlando la aparición de marcaje bajo el microscopio.

Preparación del sustrato cromogénico (inmediatamente antes del revelado, permite obtener un marcaje rojo intenso)

- Mezclar 10 ml de PBS con 10 ml de naftol AS-BI-fosfato.
- Añadir 10 mg de Fast red y mezclar.
- Añadir 100 µl de clorhidrato de tetramisol 0,1 M y mezclar hasta homogeneizar la solución.
- Filtrar la mezcla final antes de añadirla sobre el tejido.
- Lavado con agua destilada, tres pases de 5 minutos.
- Tinción de los núcleos celulares con hematoxilina de Carazzi, 15 minutos.

- Lavado en agua corriente durante 10 minutos.
- Montaje en medio acuoso con plasdon.

La evaluación de la reacción macrofágica se llevó a cabo mediante conteo en 10 campos microscópicos a 20x por cada muestra, visualizados con un microscopio óptico Zeiss.

Los resultados se expresaron como la media del porcentaje de células positivas del total de núcleos por campo.

### 3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todo el estudio estadístico se realizó empleando el programa informático Graph Pad Prism 5 para Windows (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

Se aplicó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney para analizar los datos.

La cuantificación de la formación adherencial, el espesor del neoperitoneo y los recuentos de macrófagos se expresaron como medias  $\pm$  error de la media (SEM). La significación estadística se estableció en  $p \leq 0,05$ .





## 4. RESULTADOS



#### 4.1 HALLAZGOS MACROSCÓPICOS

No hubo complicaciones post-operatorias macroscópicas en cuanto a la presencia de infección, hernia, fístula o rechazo de la prótesis. Dos animales, un *Vent* y un *PVP* se abrieron el tercer día, pero la herida fue desinfectada y reparada y no hubo más complicaciones de la línea de sutura cutánea.

Se perdieron tres animales por causas relacionadas con la anestesia, pero fueron reemplazados para mantener la homogeneidad de los grupos. Un cuarto animal, del grupo de *PVP* de 6 meses se perdió dos semanas antes del fin del estudio y no se recuperó.

En todos los casos, se observó un proceso de cicatrización de la herida cutánea acorde al tiempo de estudio.

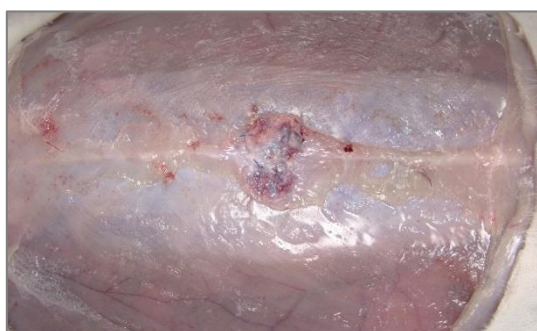
Los implantes de ***Vent*** aparecían correctamente integrados y con el orificio central de la prótesis ocupado parcialmente por tejido neoformado desde el primer tiempo de estudio. Esta zona central aparecía completamente ocupada 6 semanas post-implante y a los 6 meses había completado el proceso de reparación del defecto (*Figura 20*). Sólo en el caso de 3 implantes, uno del grupo de estudio de 2 semanas y otros dos del de 6 meses, se detectó la presencia de seroma. En el primer espécimen, el seroma estaba presente al final del estudio y se podía observar cómo el proceso de reparación del defecto central estaba retrasado con respecto a los demás implantes del grupo). En los otros dos implantes con seroma, éste se reabsorbió a partir de la segunda semana post-implante y no se encontraron diferencias macroscópicas entre los animales con y sin seroma en el grupo de 6 meses.

Mediante examen macroscópico se pudo objetivar que todos los implantes de *Vent* presentaban una buena integración en la vertiente peritoneal en todos los tiempos de estudio (*Figura 21*) a excepción de 5 implantes que presentaban una pequeña adherencia entre la prótesis y la pared muscular (*Figura 22*), pero el resto del perímetro del implante estaba correctamente integrado. También eran evidentes los cambios en la coloración del implante como consecuencia de la degradación de sus componentes reabsorbibles (*Figura 21*). En tres de los especímenes del grupo de 2 semanas se pudo observar una reacción inflamatoria en la pared del intestino en contacto la prótesis (*Figura 22*).

2 semanas



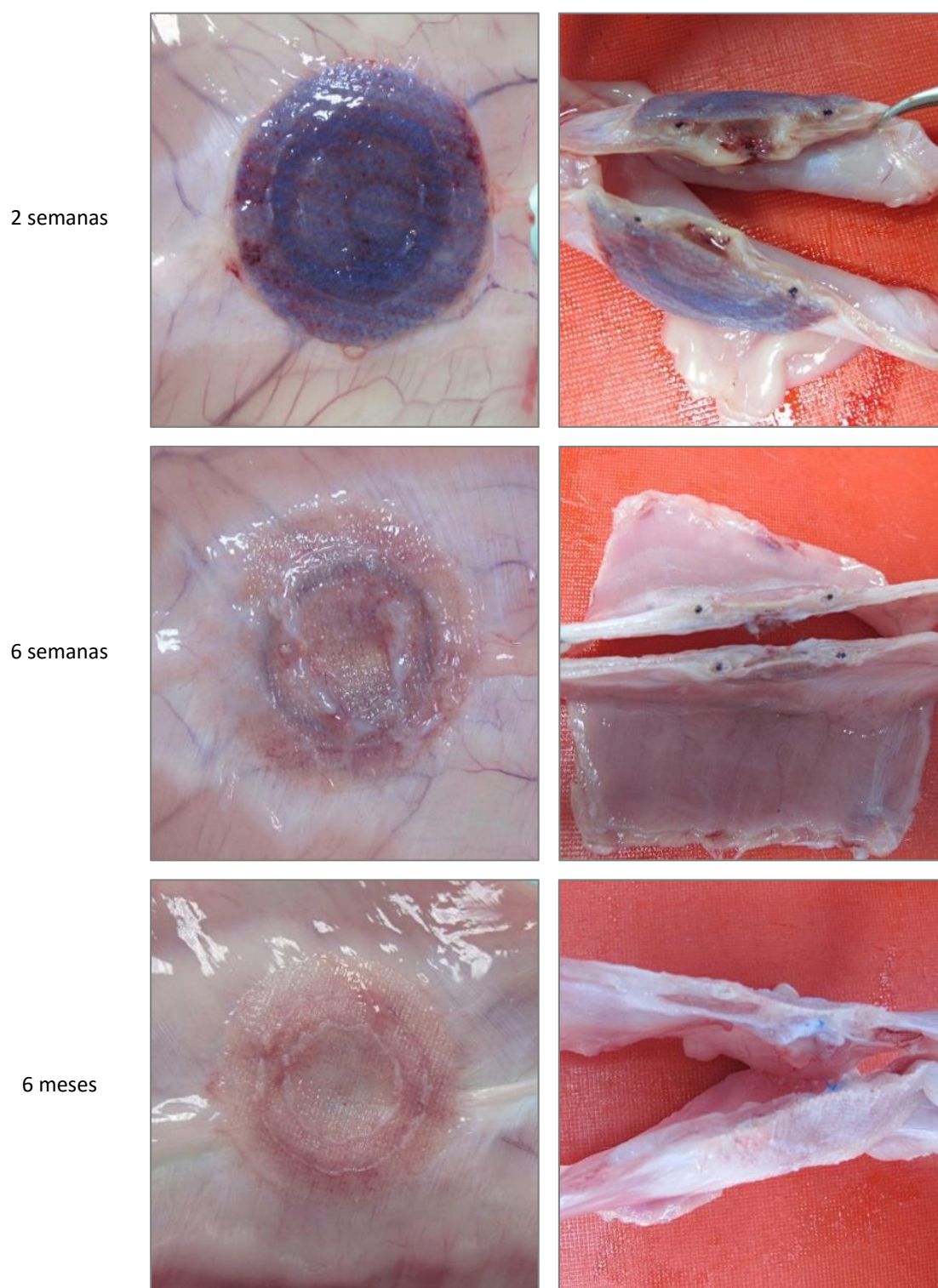
6 semanas



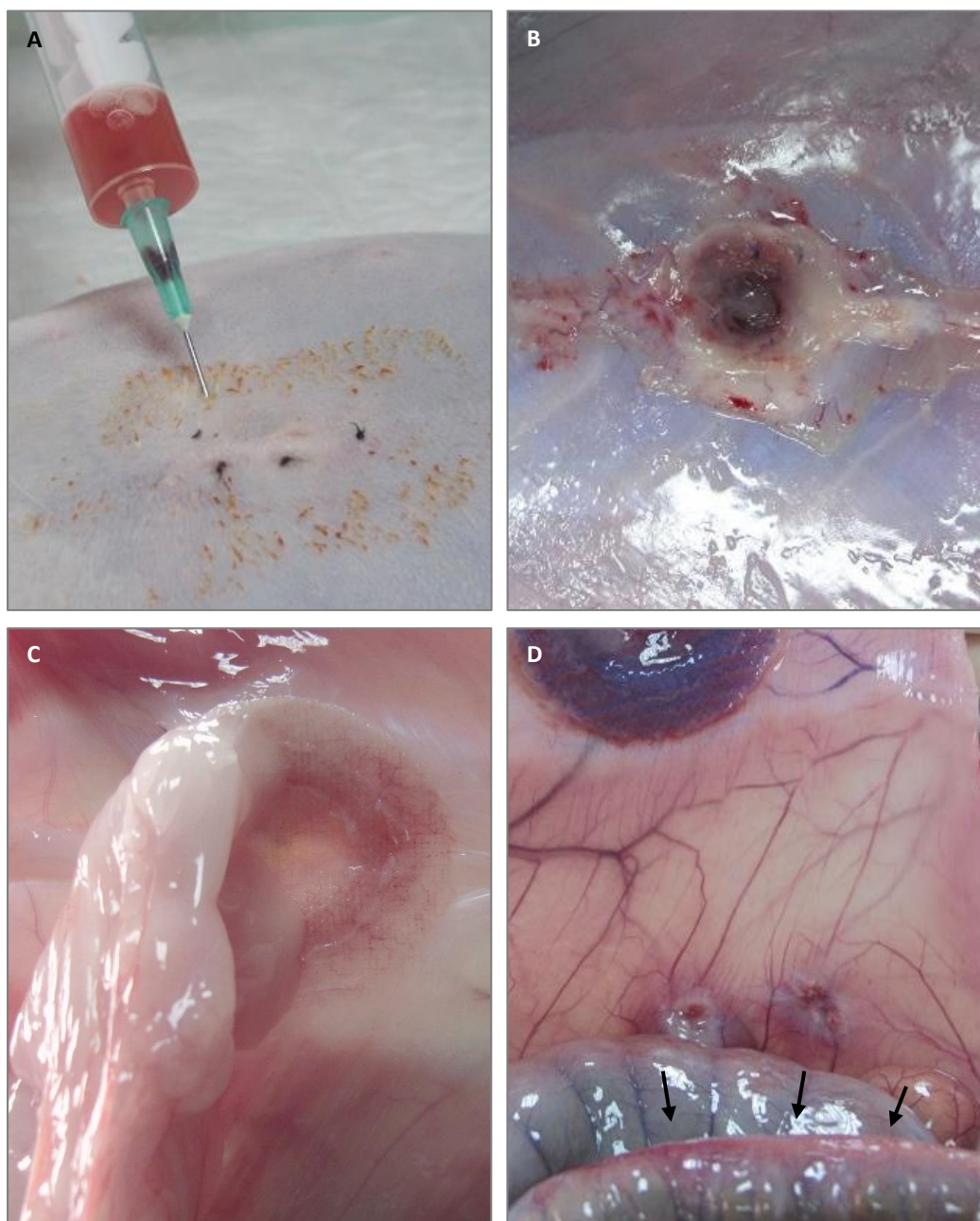
6 meses



**Figura 20.** Aspecto macroscópico de *Vent* al final de cada tiempo de estudio.



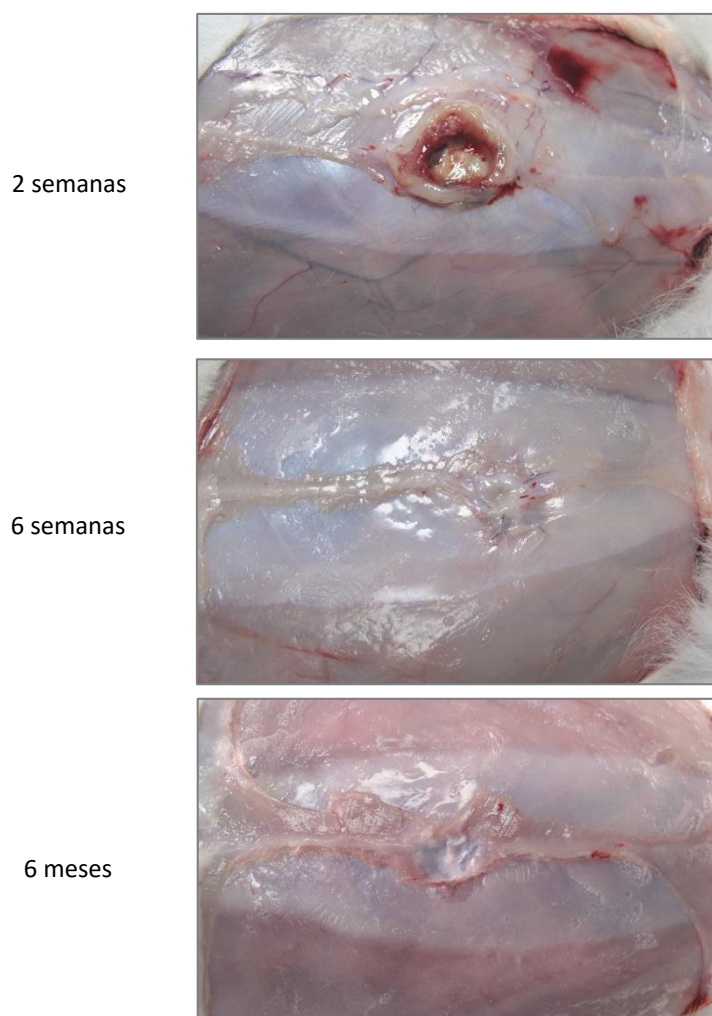
**Figura 21.** Aspecto macroscópico de la vertiente peritoneal de Vent al final de cada tiempo de estudio (izquierda); sección transversal de la prótesis en cada tiempo de estudio para valorar el grado de integración (derecha).



**Figura 22. Detalle de complicaciones del implante de Vent:** A, drenaje de seroma a 2 semanas; B, alteración del proceso de reparación del orificio central del defecto por la presencia de seroma a 2 semanas; C, alteración de la integración del implante por la presencia de una adherencia entre la prótesis y la pared muscular; D, detalle de irritación de la pared visceral en contacto directo con la prótesis a 2 semanas (flechas).



El proceso de cicatrización de los implantes de **PVP** en general fue más lento que el del anterior. A 2 semanas, la cantidad de tejido neoformado que ocupaba el defecto central era claramente inferior al de *Vent* y estaba más desorganizado (*Figura 23*). Dos de los implantes de 2 semanas presentaron seromas de gran tamaño en el tercer día post-implante y otros dos en el séptimo día. Un quinto implante que no había presentado seroma con anterioridad tuvo un seroma de gran tamaño, desarrollado entre la primera y la segunda semana post-implante (*Figura 25*).

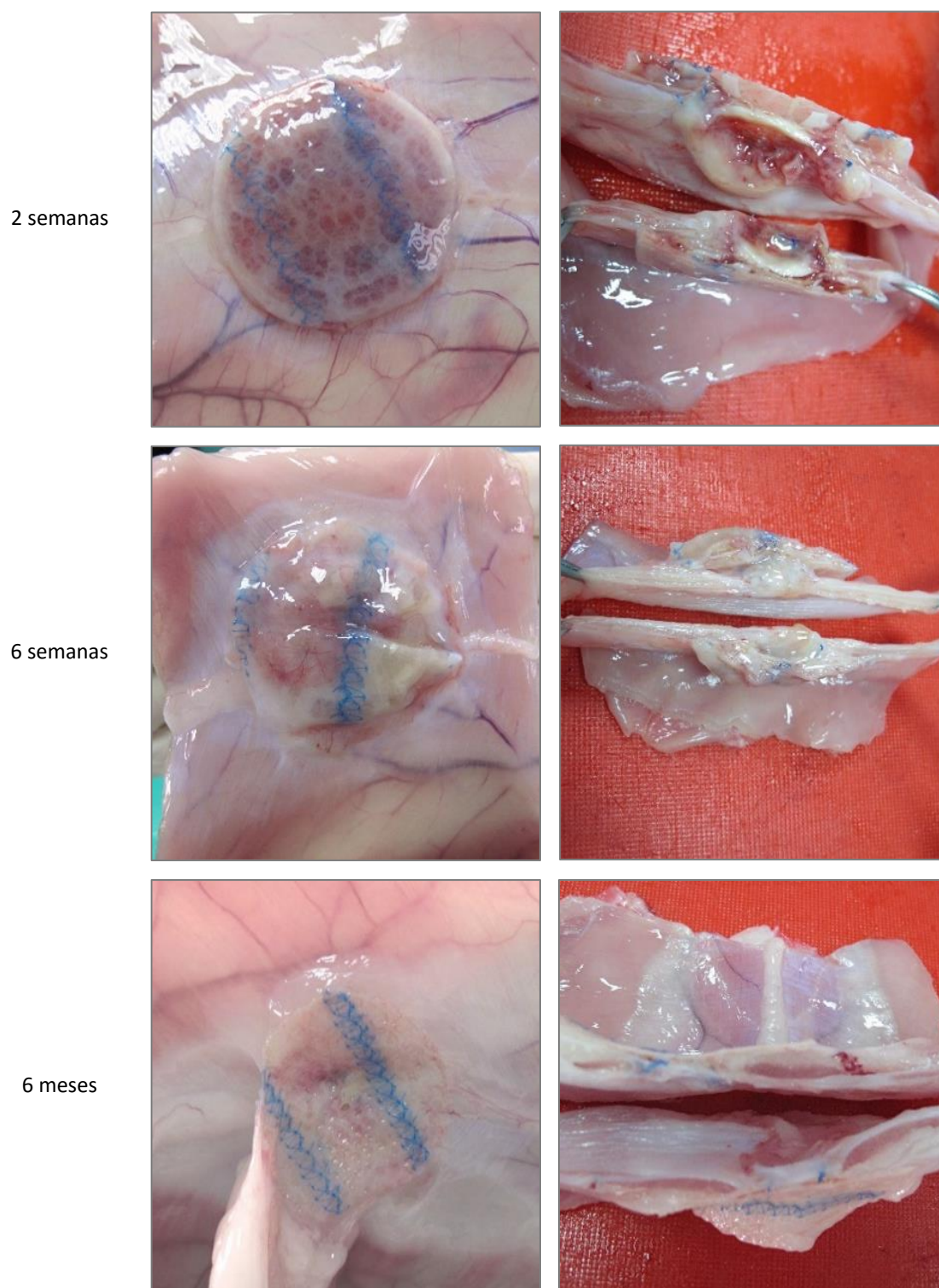


**Figura 23.** Aspecto macroscópico de PVP al final de cada tiempo de estudio.

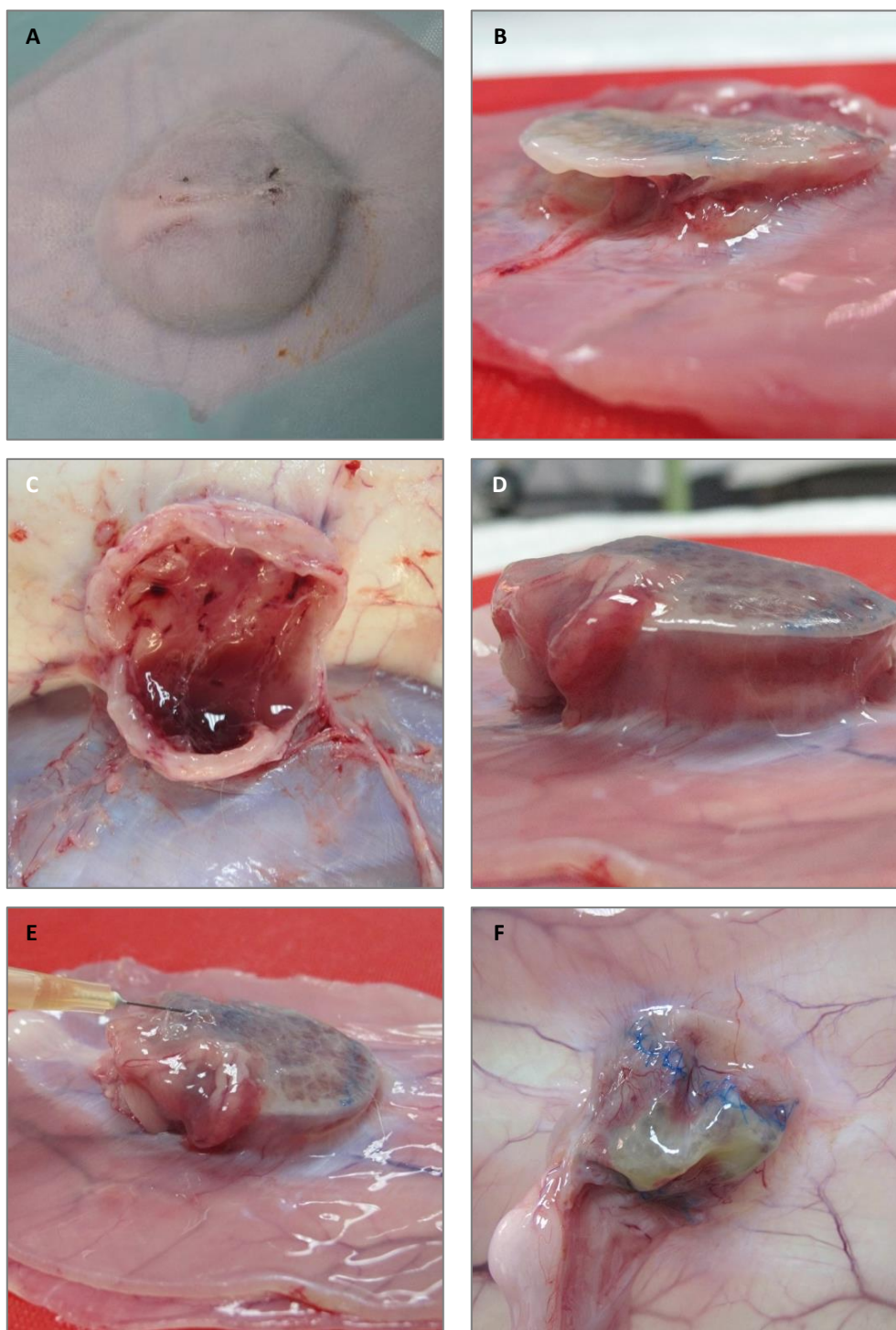
Todos los seromas se mantuvieron hasta el sacrificio y coincidieron con una peor cicatrización, habiendo un hueco visible en la zona central de la vertiente subcutánea de la prótesis (*Figura 23*). En el grupo de 6 semanas, tres de los implantes presentaron seromas 7 días post-implante, que a las 2 semanas se habían vuelto organizados, pero se resolvieron entre las 2 y las 6 semanas y al final del estudio, el proceso de cicatrización era equiparable al de *Vent*, excepto porque el tejido era algo más desorganizado (*Figura 23*). En el grupo de 6 meses se encontraron seromas en dos de los implantes, pero estos fueron más tardíos y no aparecieron hasta la segunda semana. Ambos se resolvieron antes de la sexta semana y el proceso de cicatrización fue similar al de los implantes sin seroma.

*PVP* tuvo un comportamiento muy deficiente en la interfaz con el peritoneo parietal, no integrándose prácticamente en ningún tiempo de estudio (*Figuras 24 y 25*). Varios de los implantes se encapsularon y/o presentaron seromas entre sus componentes, lo que favoreció que se arrugasen y perdiesen su forma original, dificultando su integración y favoreciendo la formación de adherencias entre la prótesis y la pared abdominal (*Figuras 24 y 25*). Esto se hizo patente en los primeros tiempos y no se modificó en los demás tiempos de estudio. Uno de los implantes apareció completamente arrugado y extruido (*Figura 25*).



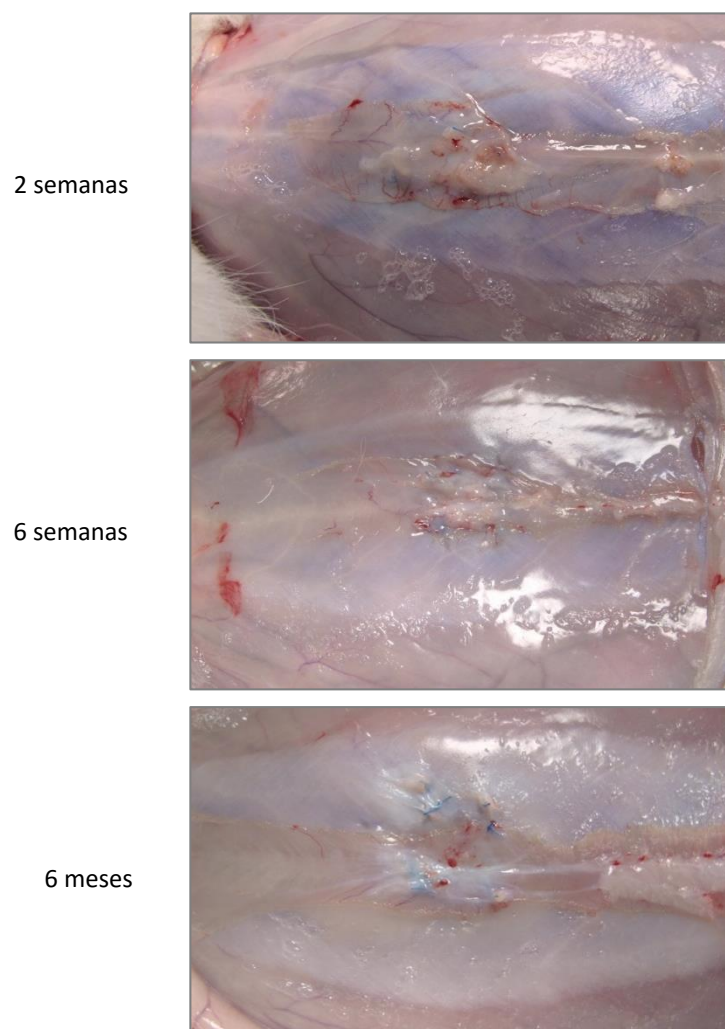


**Figura 24.** Aspecto macroscópico de la vertiente peritoneal de PVP al final de cada tiempo de estudio (izquierda); sección transversal de la prótesis en cada tiempo de estudio para valorar el grado de integración (derecha).



**Figura 25.** Detalle de complicaciones del implante de PVP: **A**, seroma de gran tamaño, visible a través de la piel a 2 semanas; **B**, prótesis no integrada a 2 semanas, vertiente peritoneal; **C**, capsula fibrosa del seroma a 2 semanas; **D**, seroma en el interior del implante y falta de integración a 2 semanas; **E**, presencia de seroma en el interior del implante, entre sus componentes; **F**, prótesis completamente arrugada y extruida.

En el grupo de **Ptx**, el proceso de cicatrización fue ligeramente superior al de los otros grupos, apareciendo la zona central del defecto casi completamente ocupada por tejido neoformado desde los primeros tiempos de estudio (*Figura 26*). Uno de los implantes del grupo de 2 semanas presentó seroma en la primera semana, que se mantuvo hasta el final del estudio y al igual que había ocurrido en los otros implantes, tuvo una cicatrización ligeramente más deficiente que el resto del grupo (*Figura 28*).

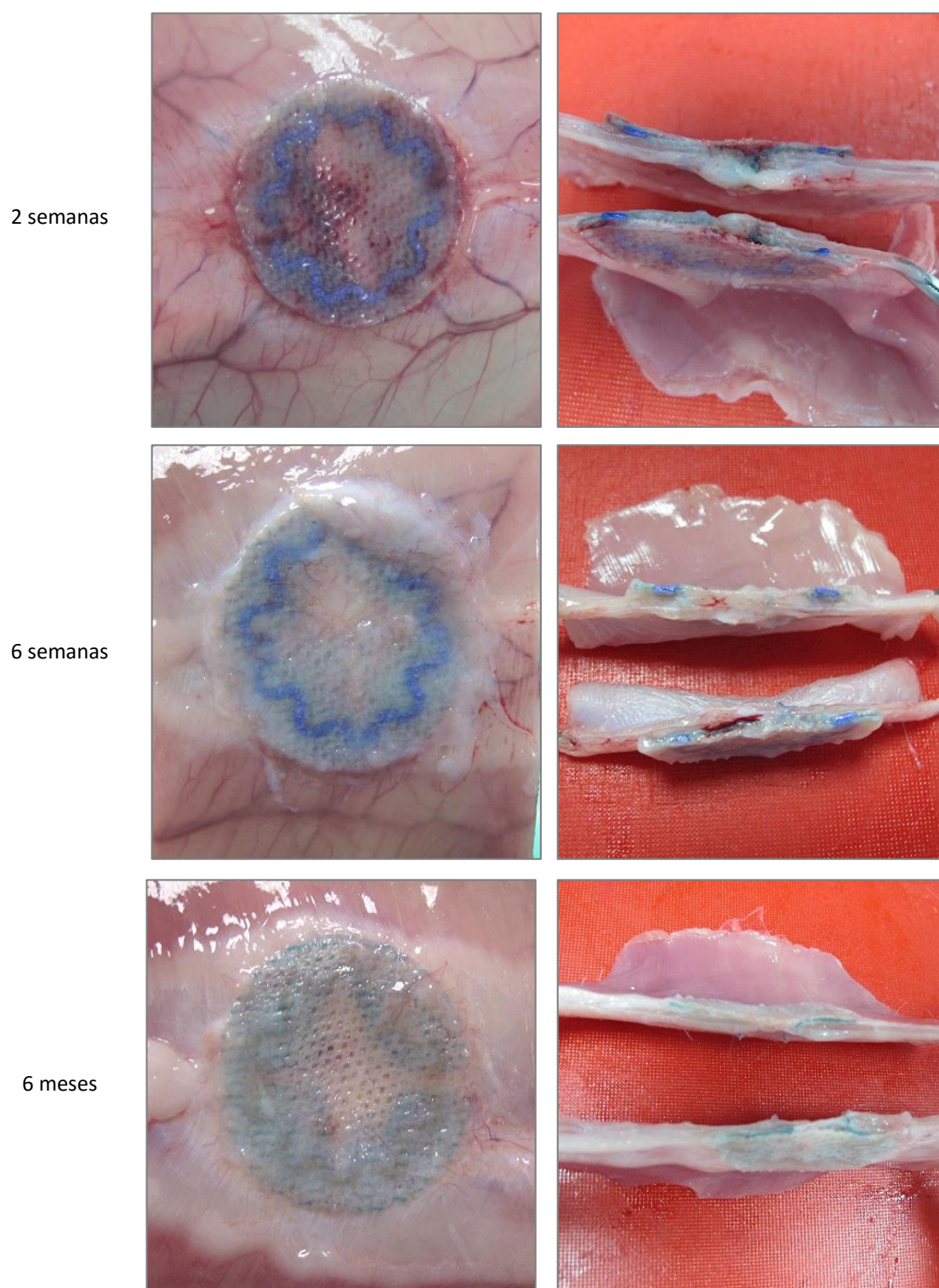


**Figura 26.** Aspecto macroscópico de Ptx al final de cada tiempo de estudio.

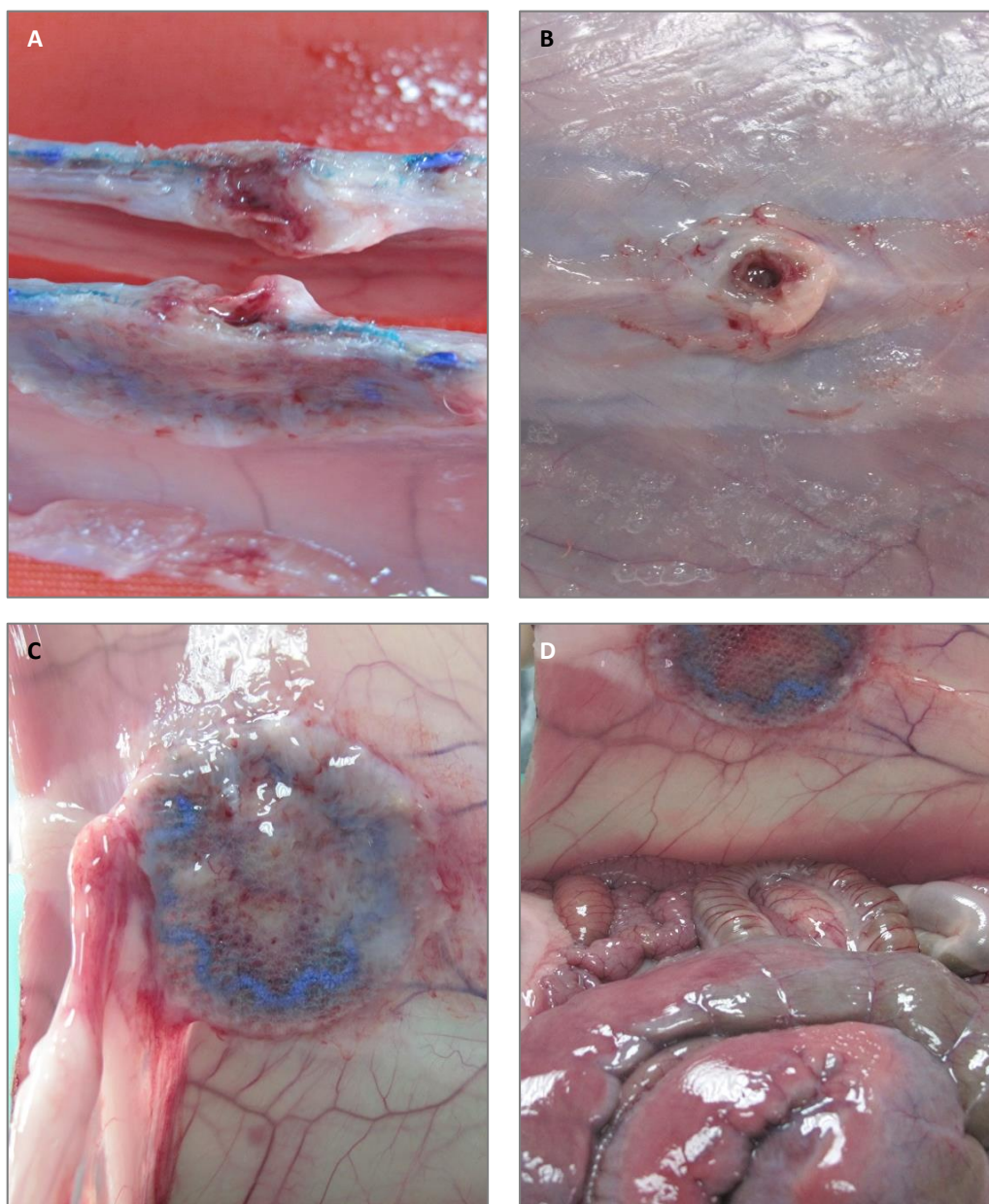
En el grupo de estudio de 6 semanas tres de los implantes presentaron seromas entre la primera y la segunda semana y sólo uno de ellos estaba presente en la segunda semana, pero los tres se resolvieron antes del fin del estudio y no tuvieron impacto sobre el proceso de cicatrización. También uno de los implantes del grupo de 6 meses tuvo seroma entre los 7 y los 14 días, pero éste también se resolvió sin interferir con el proceso de cicatrización a largo plazo. Al igual que ocurrió en los implantes de *Vent*, se pudo apreciar un cambio en la coloración de la prótesis, concretamente de la estructura autoexpansora absorbible a medida que ésta se fue degradando.

*Ptx* presentaba buena integración tisular en la vertiente peritoneal de la pared abdominal desde los primeros días, con todo el perímetro del borde de la prótesis perfectamente adherido a la pared (*Figura 27*). Dos de los implantes, pertenecientes al grupo de 2 semanas, mostraron una zona no integrada a la pared muscular donde se desarrolló una adherencia, presente cuando se extrajeron las piezas (*Figura 28*). *Ptx* fue el implante que más reactividad de la pared intestinal demostró. Cinco de los seis animales del primer grupo de estudio presentaron un intestino muy reactivo cuando se extrajeron las piezas (*Figura 28*), pero esto no se observó en ningún otro tiempo de estudio.





**Figura 27.** Aspecto macroscópico de la vertiente peritoneal de Ptx al final de cada tiempo de estudio (izquierda); sección transversal de la prótesis en cada tiempo de estudio para valorar el grado de integración (derecha).



**Figura 28.** Detalle de complicaciones del implante de Ptx: **A**, seroma localizado en el orificio central de la prótesis a 2 semanas; **B**, retraso en la cicatrización como consecuencia de la presencia de seroma a 2 semanas; **C**, alteración de la integración del implante por la presencia de una adherencia entre la prótesis y la pared muscular; **D**, detalle de irritación de la pared visceral en contacto directo con la prótesis a 2 semanas.

## 4.2 LAPAROSCOPIA SECUENCIAL Y FORMACIÓN ADHERENCIAL

Durante la primera laparoscopia a los 3 días de la intervención se encontraron adherencias en 5 de los 18 implantes de **Vent** (27,78%) (*Figuras 29, 30 y 31*). Todas estas adherencias eran firmes y estaban compuestas únicamente por omentum. En el segundo estudio laparoscópico a los 7 días se encontró una sexta prótesis con adherencias firmes de serosa intestinal que se volvieron laxas en los estudios posteriores hasta desaparecer a los 6 meses (*Figura 31*). En 4 de los implantes las adherencias se formaron a nivel de pequeños huecos que habían quedado entre la prótesis y el peritoneo parietal.

Los implantes de *Vent* presentaron un incremento en la superficie de la prótesis cubierta por adherencias, especialmente pronunciado entre los 3 y los 7 primeros días, aunque después se mantuvo más o menos estable durante el resto del estudio (*Tabla VI*).

Los implantes de **PVP** fueron los que presentaron mayor porcentaje de adherencias en todos los tiempos de estudio. Éstas aparecieron hasta en 14 de los 18 implantes (77,78%) (*Figuras 32, 33 y 34*). La mayoría eran de consistencia firme y estaban constituidas únicamente por omentum, pero en 3 de los implantes hubo adherencias firmes e integradas involucrando al omentum y la serosa intestinal.

También fueron los implantes de *PVP* los que presentaron mayor superficie del implante cubierta por adherencias en todos los tiempos de estudio (*Tabla VII*).

Gracias a los estudios laparoscópicos realizados a lo largo del estudio se pudo comprobar que los implantes de *PVP* presentaron una integración muy deficiente en todos los tiempos de estudio (*Figura 35*), favoreciendo la formación de adherencias entre la prótesis y la pared abdominal (*Figuras 32, 33 y 34*).

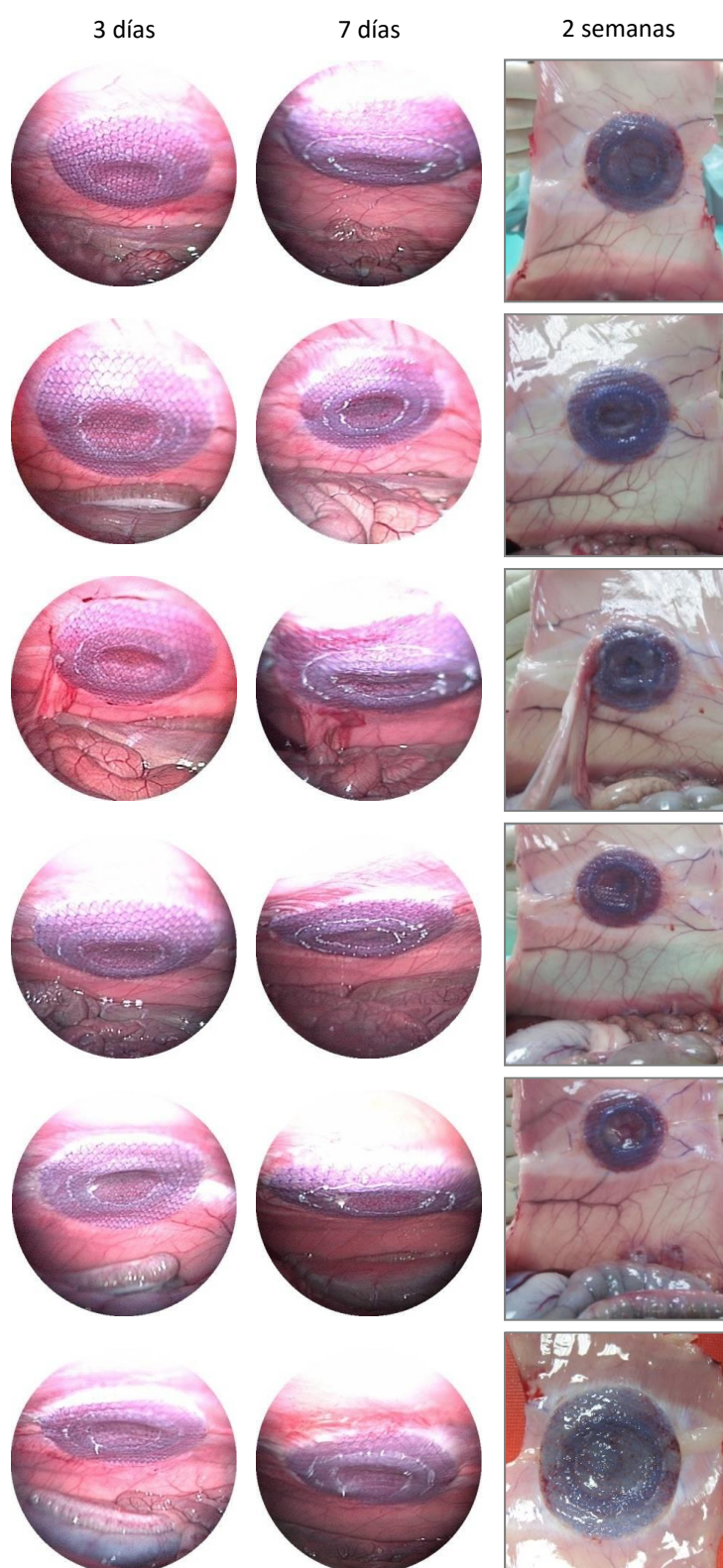
El grupo de **Ptx** fue el que menos adherencias presentó en todos los tiempos de estudio (27,77%) (*Figuras 36, 37 y 38*). En un primer momento éstas estaban

constituidas únicamente por omentum y eran firmes, pero en el estudio de laparoscopia a 2 semanas se encontró también un implante con adherencias formadas por omentum y serosa intestinal (*Figura 36*).

Tras alcanzar su máximo 2 semanas después de la intervención, tanto el número de prótesis afectadas como el porcentaje de la superficie de éstas cubierto por adherencias disminuye hasta desaparecer por completo a los 6 meses (*Tabla VIII*).

En varios implantes de *Vent* y *Ptx* se pudo observar que cuando las adherencias se formaban entre la prótesis y la pared abdominal, éstas se mantenían en el tiempo, pero cuando se formaban únicamente sobre la vertiente peritoneal del implante, podían disminuir en cantidad y consistencia e incluso llegar a desaparecer (*Figura 39*).



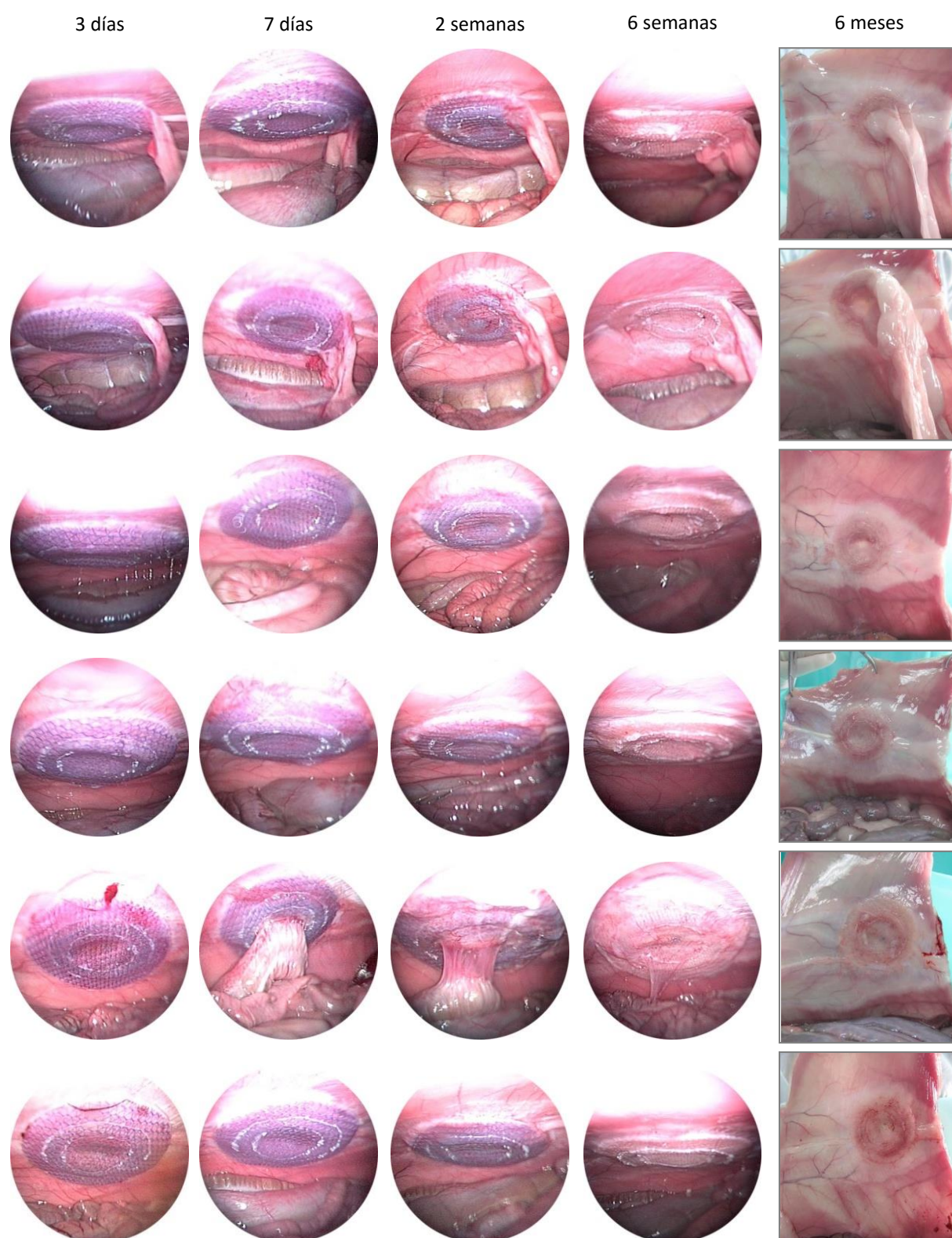


**Figura 29.** Evolución de los implantes de Vent en el grupo de 2 semanas.

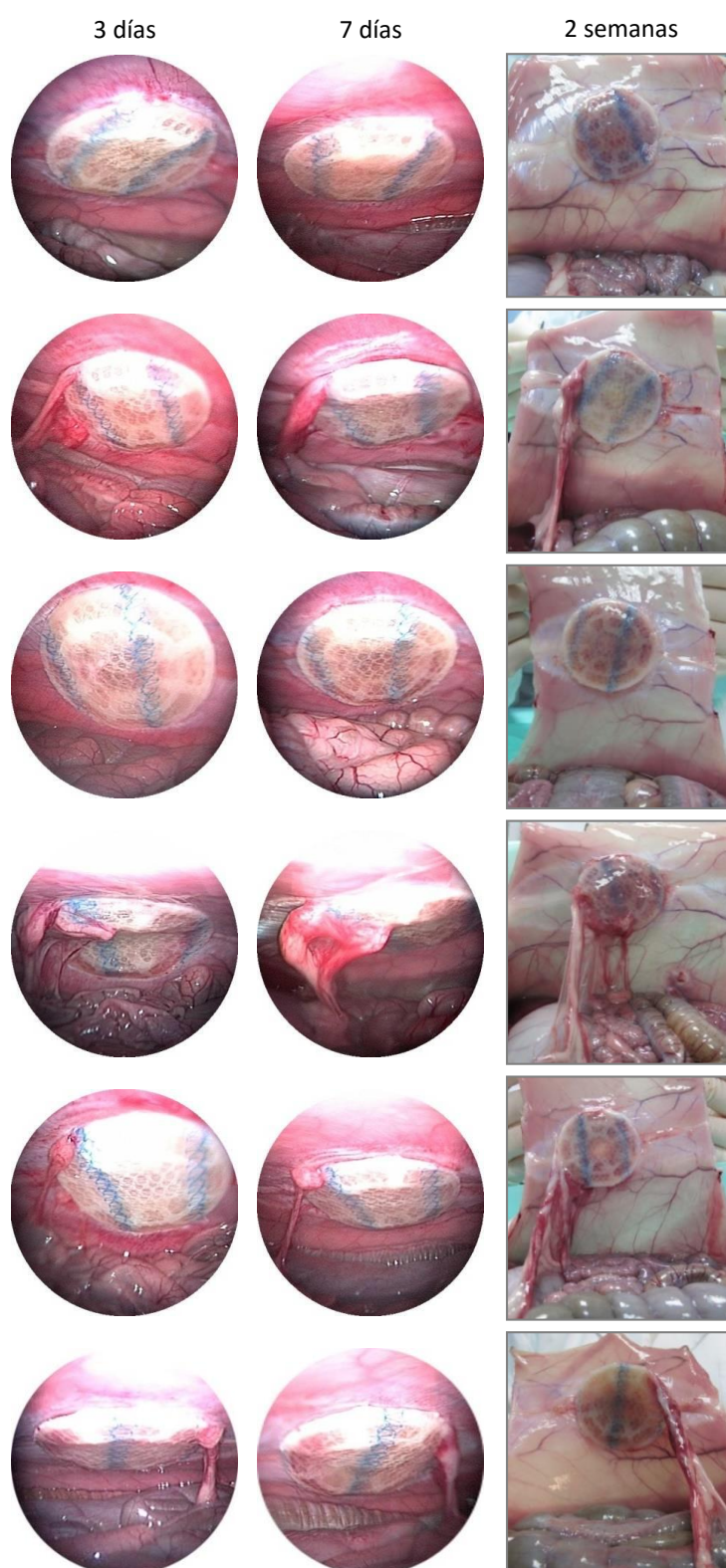


**Figura 30.** Evolución de los implantes de Vent en el grupo de 6 semanas.





**Figura 31.** Evolución de los implantes de Vent en el grupo de 6 meses.

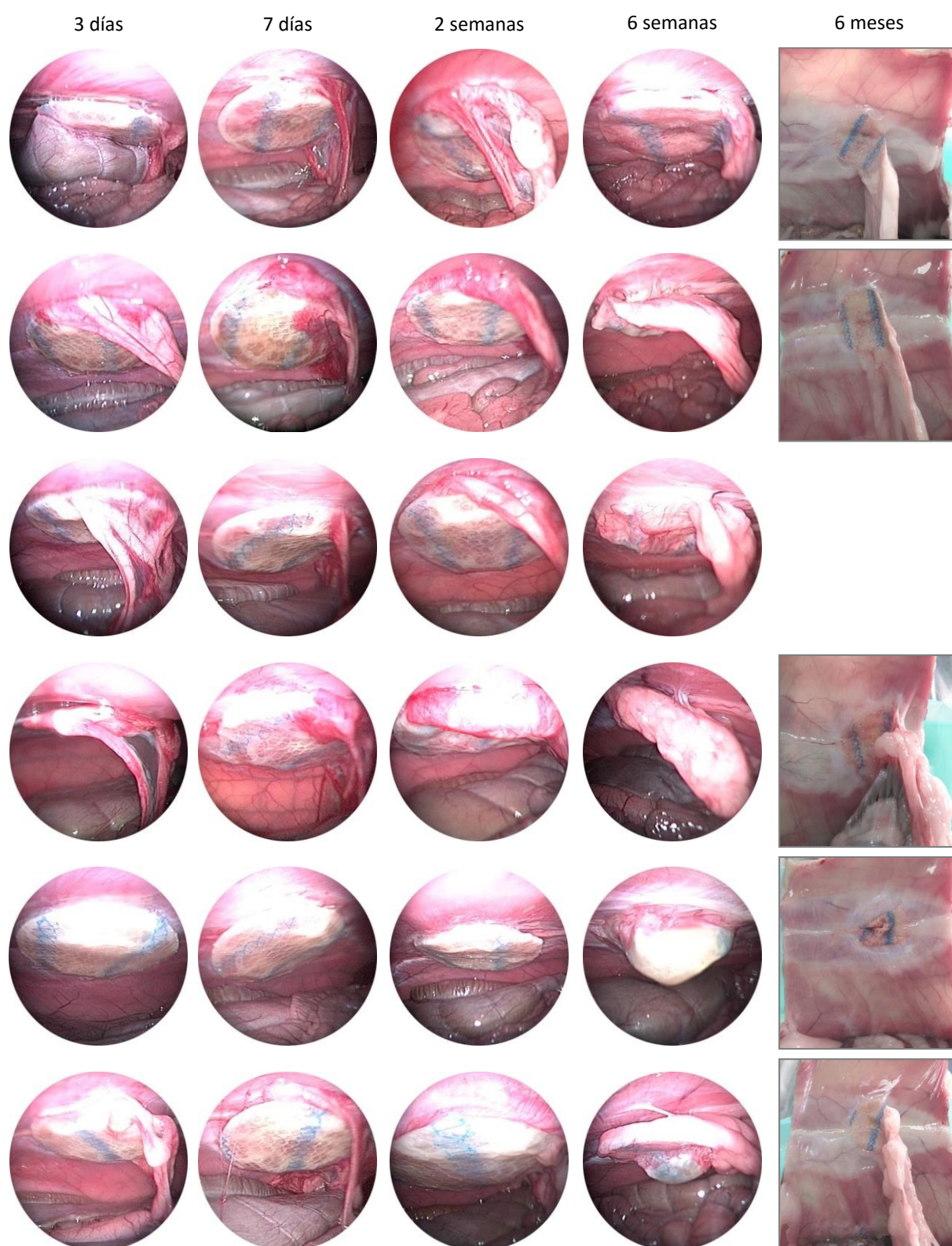


**Figura 32.** Evolución de los implantes de PVP en el grupo de 2 semanas.



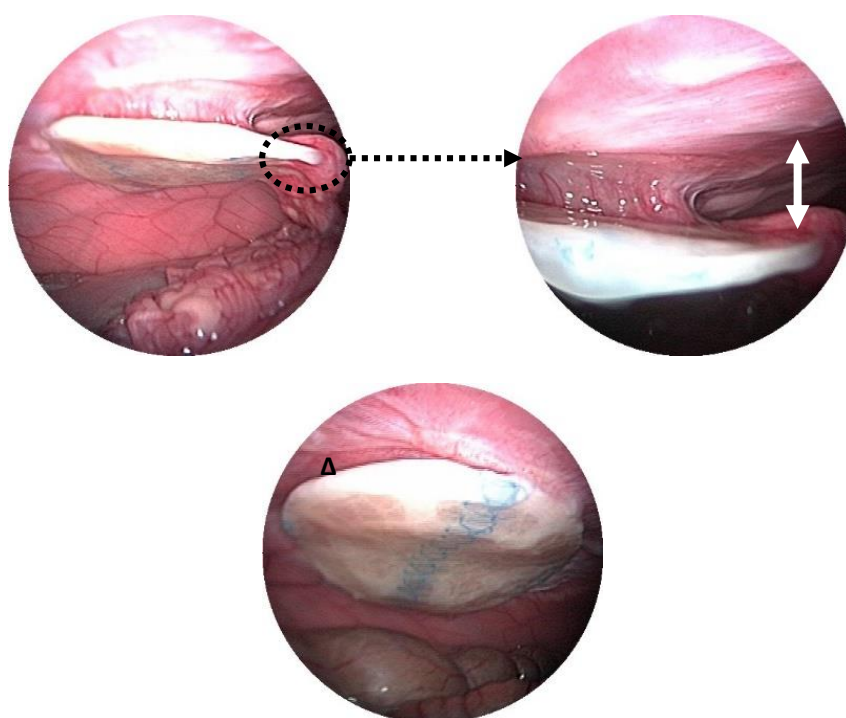


**Figura 33.** Evolución de los implantes de PVP en el grupo de 6 semanas.

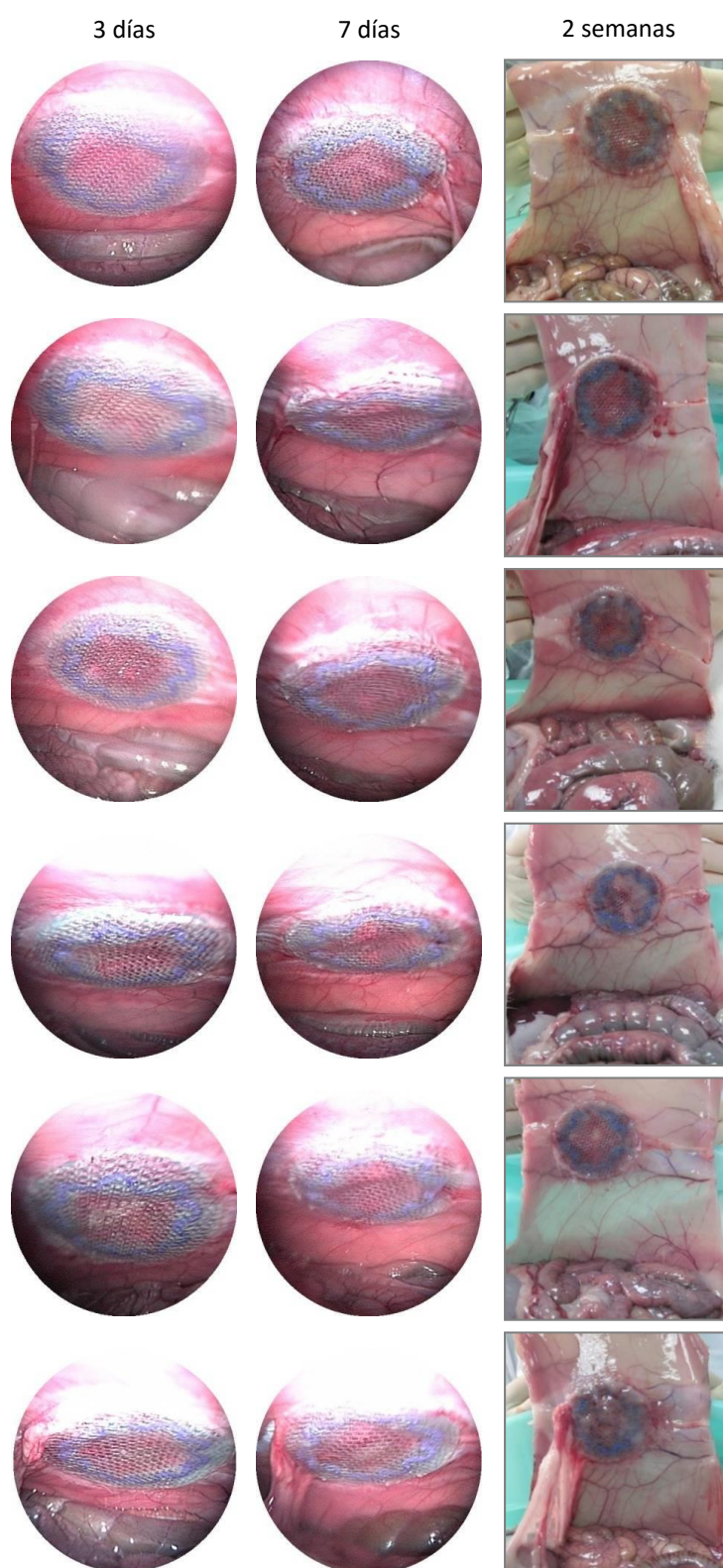


**Figura 34.** Evolución de los implantes de PVP en el grupo de 6 meses. El tercer implante de PVP completó los estudios laparoscópicos, pero no llegó a finalizar el estudio.



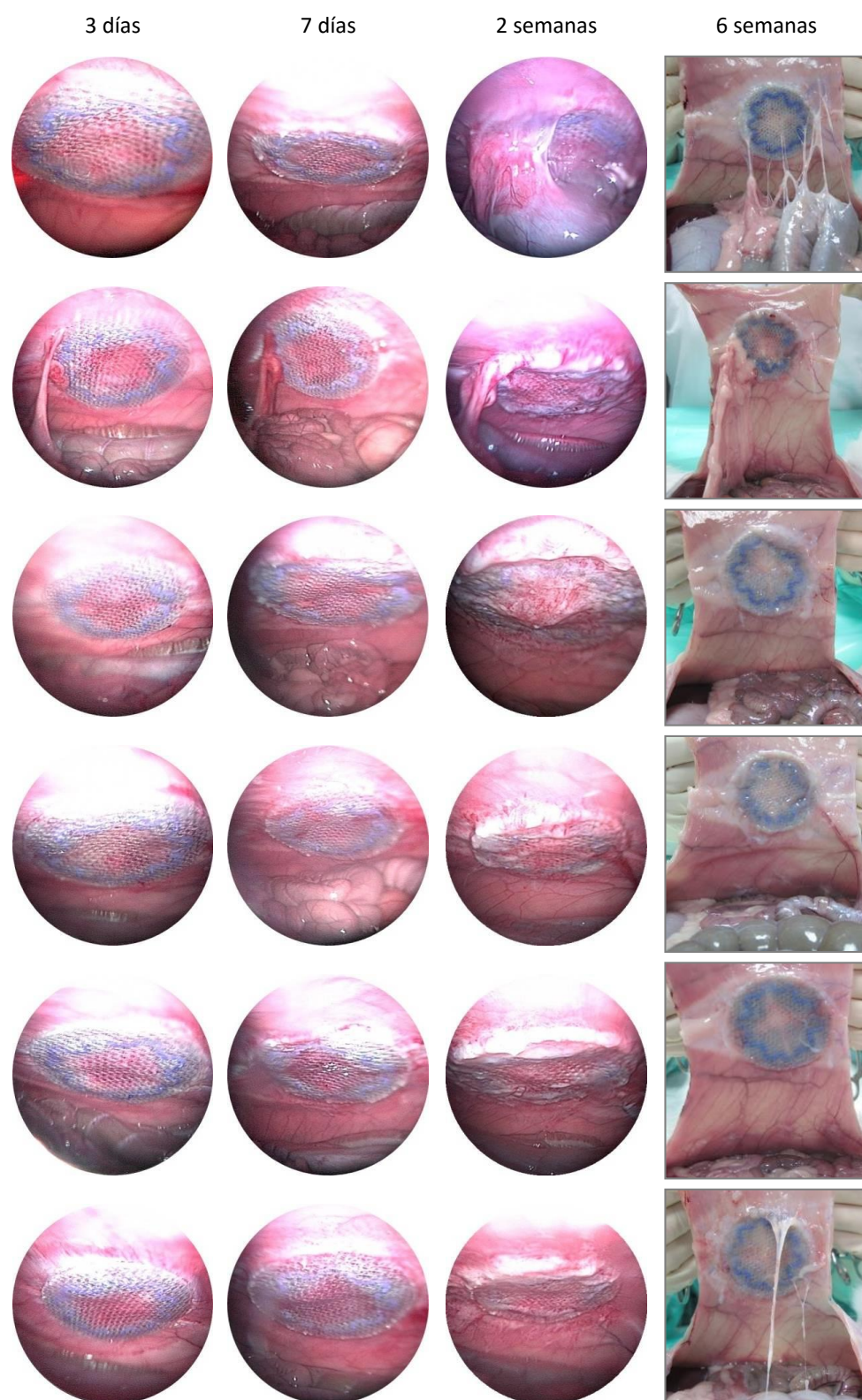


**Figura 35.** Detalle de la integración deficiente de los implantes de PVP en la pared abdominal en la laparoscopia de control realizada 6 semanas post-implante. Flecha: espacio entre la prótesis y la pared abdominal;  $\Delta$ : prótesis no integrada.

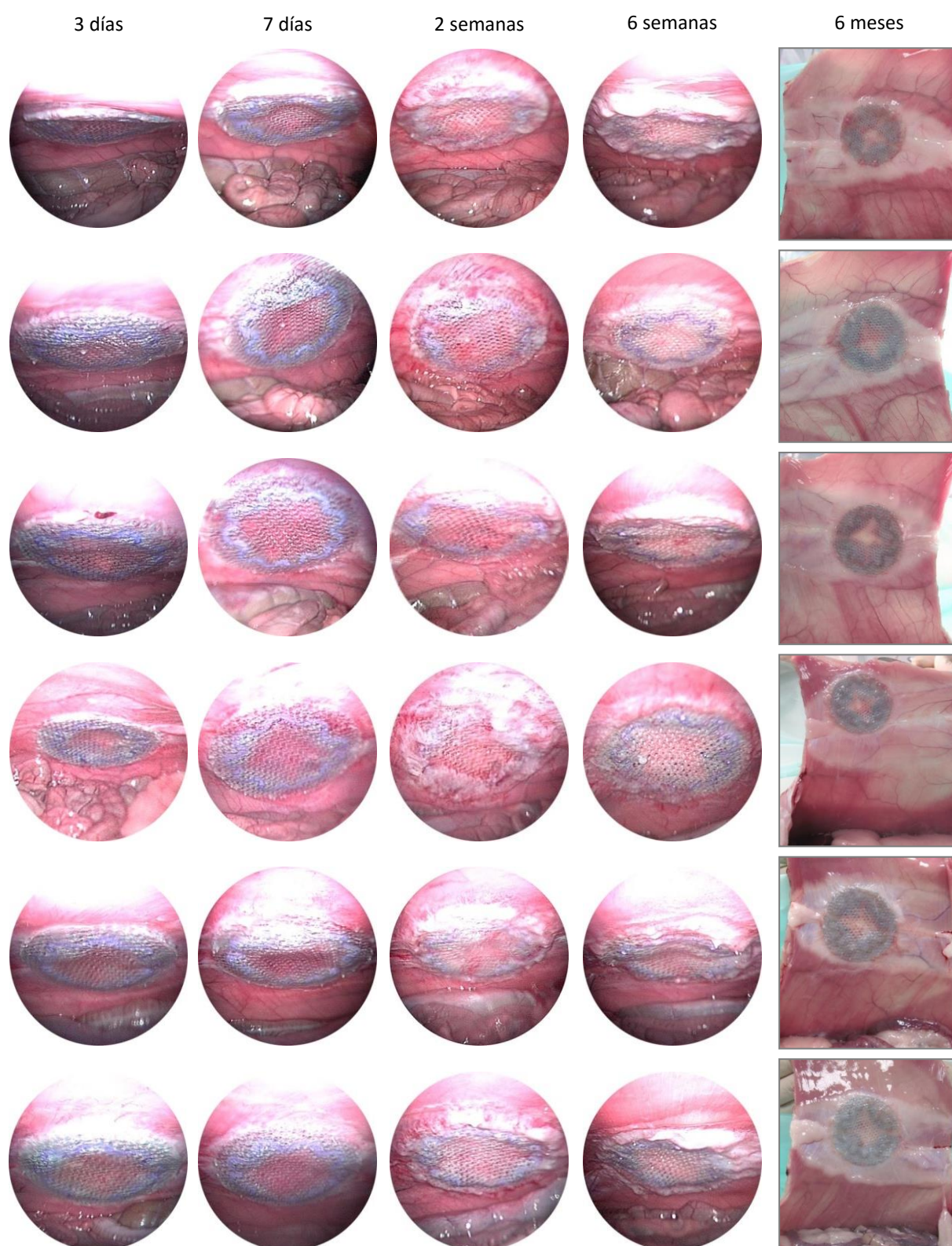


**Figura 36.** Evolución de los implantes de Ptx en el grupo de 2 semanas.



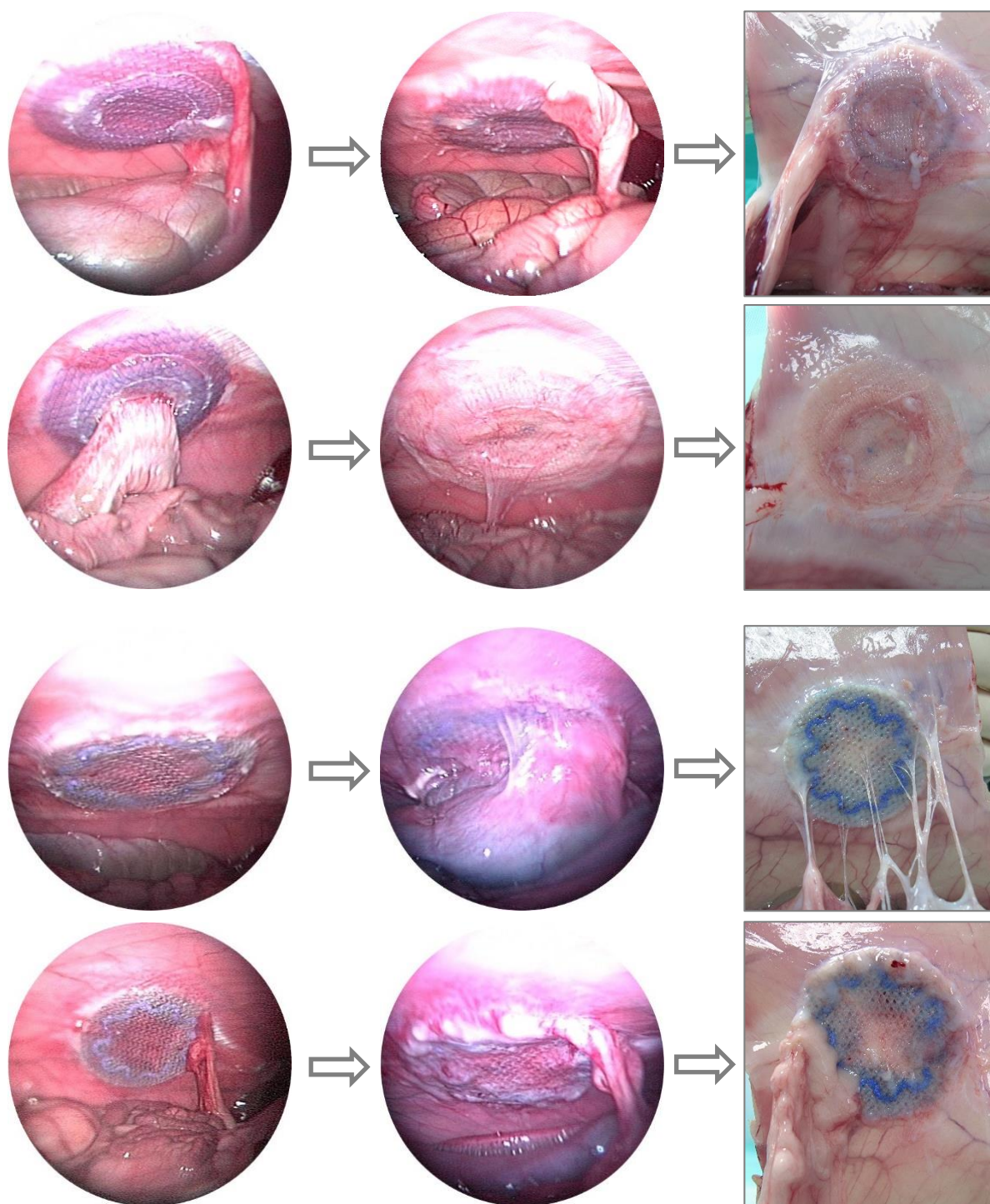


**Figura 37.** Evolución de los implantes de Ptx en el grupo de 6 semanas.



**Figura 38.** Evolución de los implantes de Ptx en el grupo de 6 meses.



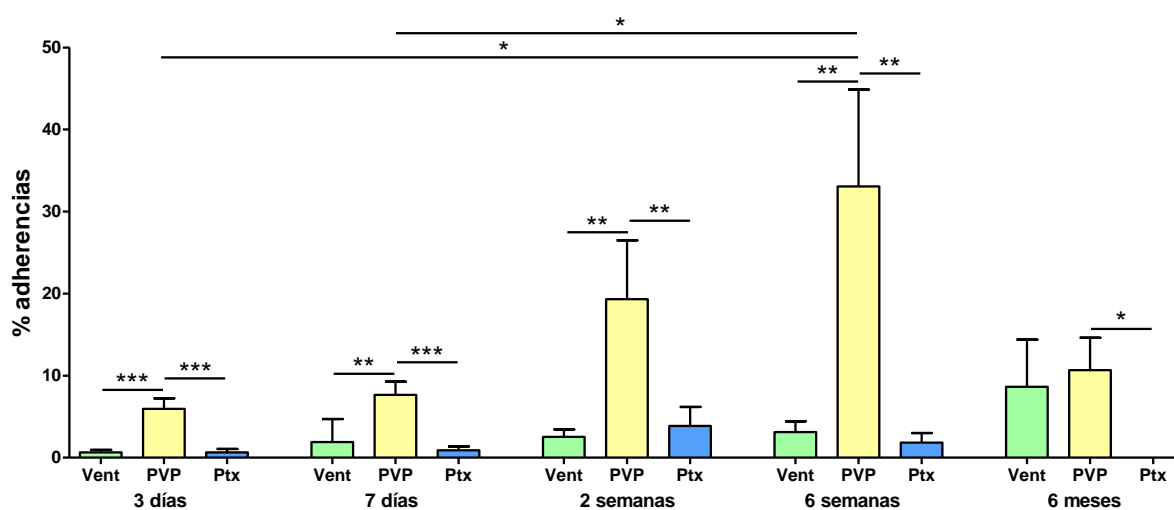


**Figura 39.** Detalle de la formación de adherencias en las prótesis de Vent (2 filas superiores) y Ptx (2 filas inferiores) en diferentes tiempos de estudio. Cuando la adherencia se forma entre el implante y la pared, es más probable que se mantenga hasta el final del estudio. Cuando la adherencia se realiza a la superficie peritoneal del implante, puede disminuir o incluso desaparecer con el tiempo.

*PVP* demostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de adherencias frente a *Vent* a 3 días ( $p<0,001$ ), 14 días ( $p<0,01$ ), 2 semanas ( $p<0,01$ ) y 6 semanas ( $p<0,01$ ) y frente a *Ptx* a 3 días ( $p<0,001$ ), 14 días ( $p<0,001$ ), 2 semanas ( $p<0,01$ ), 6 semanas ( $p<0,01$ ) y 6 meses ( $p<0,05$ ). No se encontraron diferencias entre *PVP* y *Vent* a 6 meses.

También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los implantes de *PVP* a 3 días y 6 semanas ( $p<0,05$ ) y entre los implantes de 7 días y 6 semanas ( $p<0,05$ ).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre *Vent* y *Ptx* en ninguno de los tiempos de estudio (*Figura 40*).



**Figura 40.** Porcentaje de adherencias en cada grupo de estudio (\*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$ , \*\*\*  $p<0,001$ ).

	% superficie cubierta	Animales con adherencias (N (%))	Estructuras involucradas	Consistencia
<b>3 d</b>	0.64±0.30	5/18 (27.78%)	Omentum 5/5 (100%)	Firme 5/5 (100%)
<b>7 d</b>	1.89±0.66	6/18 (33.33%)	Omentum 5/6 (83.33%) Serosa intestinal 1/6 (16.66%)	Firme 6/6 (100%)
<b>2 s</b>	2.53±0.92	6/18 (33.33%)	Omentum 5/6 (83.33%) Serosa intestinal 1/6 (16.66%)	Firme 5/6 (83.33%) Laxa 1/6 (16.66%)
<b>6 s</b>	3.12±1.30	5/12 (41.66%)	Omentum 5/6 (83.33%) Serosa intestinal 1/6 (16.66%)	Firme 5/6 (83.33%) Laxa 1/6 (16.66%)
<b>6 m</b>	8.63±5.75	2/6 (33.33%)	Omentum 2/2 (100%)	Firme 2/2 (100%)

**Tabla VI. Formación adherencial en los implantes de Vent.**

	% superficie cubierta	Animales con adherencias (N (%))	Estructuras involucradas	Consistencia
<b>3 d</b>	5.94±1.28	14/18 (7.77%)	Omentum 13/14 (92.85%) Omentum + serosa intestinal 1/14 (7.14%)	Firme 14/14 (100%)
<b>7 d</b>	7.65±1.61	14/18 (7.77%)	Omentum 13/14 (92.85%) Omentum + serosa intestinal 1/14 (7.14%)	Firme 14/14 (100%)
<b>2 s</b>	19.32±7.18	14/18 (7.77%)	Omentum 12/14 (85.71%) Omentum + serosa intestinal 2/14 (14.28%)	Firme 12/14 (85.71%) Firme + integrada 2/14 (14.28%)
<b>6 s</b>	33.06±11.8	9/12 (75%)	Omentum 6/9 (66.66%) Omentum + serosa intestinal 3/9 (33.33%)	Firme 6/9 (66.66%) Firme + integrada 1/9 (11.11%) Laxa + firme + integrada 2/9 (22.22%)
<b>6 m</b>	10.66±3.95	5/6 (83.33%)	Omentum 4/5 (80%) Omentum + serosa intestinal 1/5 (20%)	Firme 5/5 (100%)

**Tabla VII. Formación adherencial en los implantes de PVP.**

	% superficie cubierta	Animales con adherencias (N (%))	Estructuras involucradas	Consistencia
<b>3 d</b>	0.64±1.40	3/18 (16.66%)	Omentum 3/3 (100%)	Firme 3/3 (100%)
<b>7 d</b>	0.89±0.47	4/18 (22.22%)	Omentum 4/4 (100%)	Firme 4/4 (100%)
<b>2 s</b>	3.87±2.31	5/18 (27.77%)	Omentum 4/5 (80%) Omentum + serosa intestinal 1/5 (20%)	Firme 5/5 (100%)
<b>6 s</b>	1.84±1.15	3/12 (25%)	Omentum + serosa intestinal 1/3 (33.33%) Omentum 2/3 (66.66%)	Laxa 2/3 (66.66%) Firme 1/3 (33.33%)
<b>6 m</b>	—	0/6 (0%)	—	—

**Tabla VIII. Formación adherencial en los implantes de Ptx.**

### 4.3 ESTUDIOS MORFOLÓGICOS

#### 4.3.1 Microscopía: integración tisular

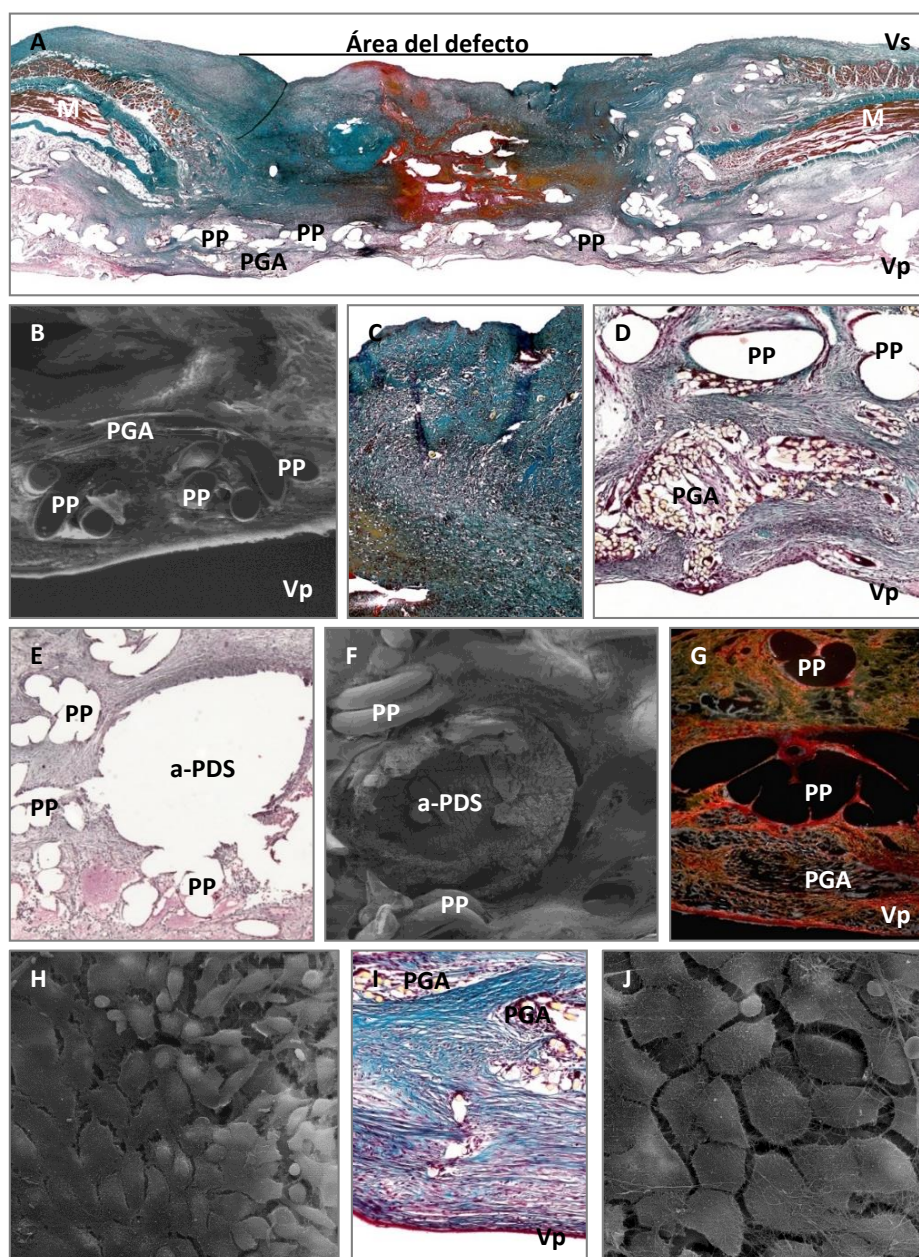
Bajo microscopía óptica se observó que tanto el proceso de mesotelización como el comportamiento del tejido en los bordes del implante era similar al de la zona más interna en todos los tiempos de estudio.

A las 2 semanas, en los implantes de **Vent** se podían observar zonas de tejido no cicatrizado. Existía abundante tejido conectivo poco compacto, con las fibras de colágeno y los depósitos de matriz extracelular localizados de manera concéntrica y entre los filamentos de PP y PGA. Con la tinción de rojo Sirio se pudo observar que el colágeno predominante en este tejido era de tipo III (inmaduro). La barrera de hidrogel (absorbible en un plazo de 30 días, según las especificaciones de la casa comercial) se había degradado y la vertiente peritoneal aparecía tapizada por una capa de células mesoteliales (*Figura 41*).

A las 6 semanas, el tejido conectivo era menos laxo y se encontraba más organizado. Había signos de degradación de las fibras de PGA y el anillo de PDS y la vertiente peritoneal de la prótesis estaba completamente cubierta por mesotelio. Se vio un aumento de la proporción de colágeno maduro (tipo I) con respecto al primer tiempo de estudio, aunque aún existía una cantidad importante de colágeno inmaduro, especialmente alrededor de los componentes de la prótesis (*Figura 42*).

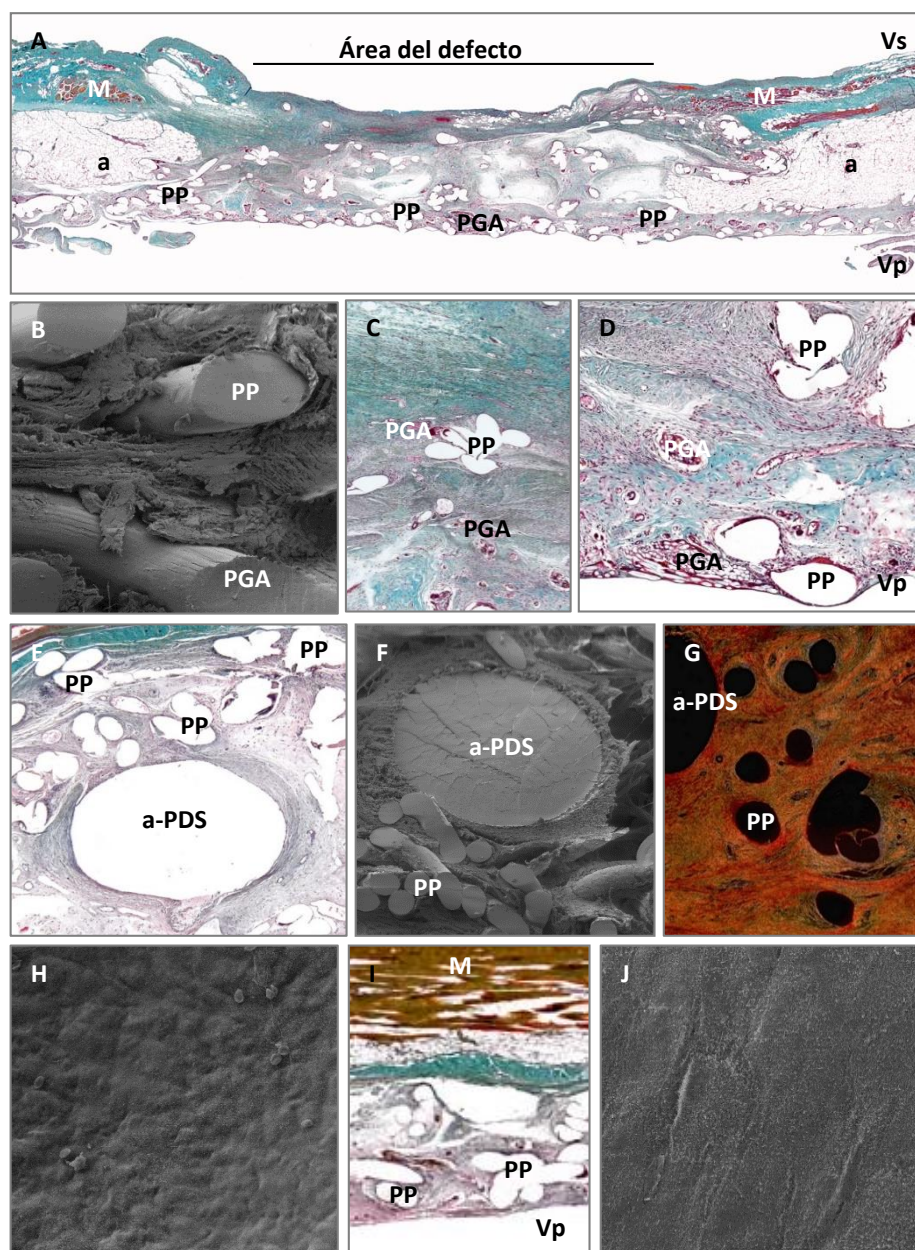
La proporción de colágeno maduro era aún mayor a 6 meses, cuando el proceso de cicatrización estaba prácticamente finalizado. A este tiempo, los filamentos de PGA no estaban aun completamente reabsorbidos pero el anillo de PDS había sido biodegradado. El proceso de mesotelización de la vertiente peritoneal del implante estaba completado (*Figura 43*).



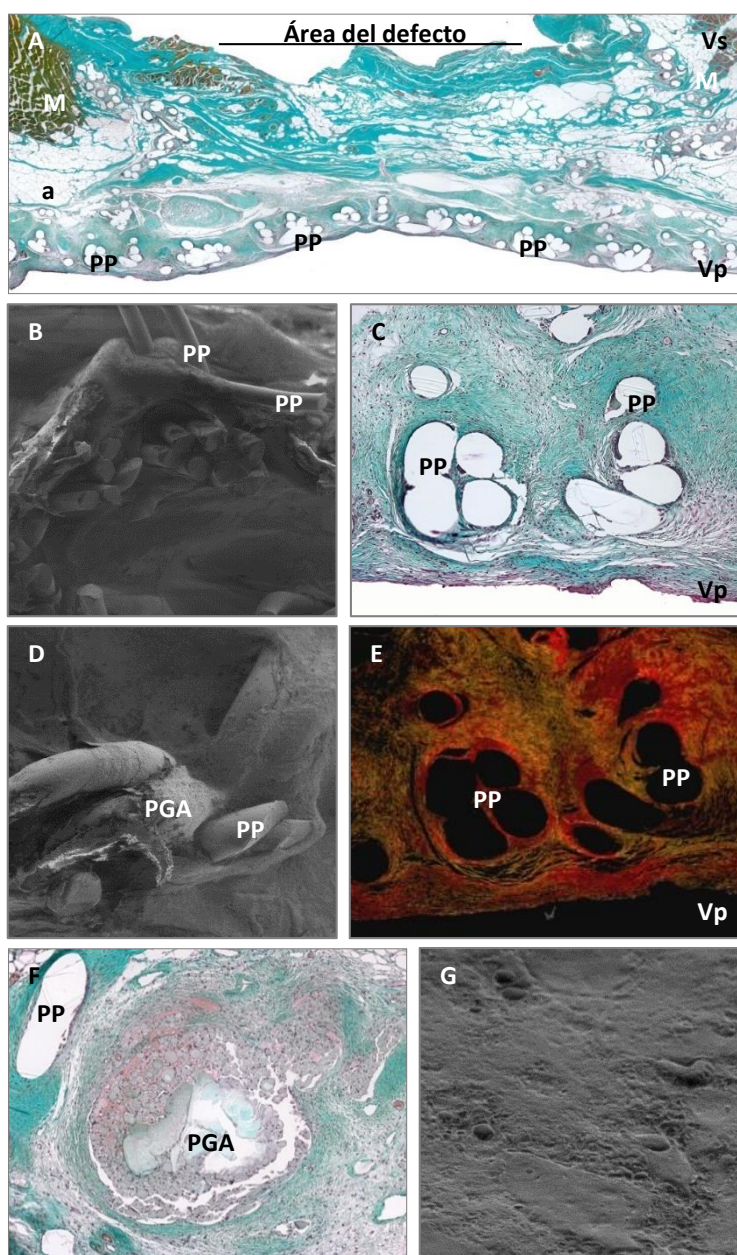


**Figura 41. Vent, 2 semanas.** A, vista panorámica del defecto (TM); B, detalle de la integración de la prótesis (MEB 500x); C, tejido neoformado del área central del defecto (TM 50x); D, tejido neoformado alrededor de los filamentos de la prótesis (TM 100x); E,F, detalle del anillo de refuerzo de PDS de la prótesis (TM 100x y MEB 500x, respectivamente); G, tejido neoformado alrededor de los filamentos del implante (RS 100x); H, imagen de mesotelio neoformado (MEB 500x); I, detalle del tejido neoformado en la zona inferior del implante (TM 100x); J, células mesoteliales (MEB 1000x) (Vs: vertiente subcutánea; Vp: vertiente peritoneal; M: músculo; PP: polipropileno; PGA: ácido poliglicólico; a-PDS: anillo de refuerzo de polidioxanona).





**Figura 42. Vent, 6 semanas.** A, vista panorámica del defecto (TM); B, detalle de los filamentos que conforman la prótesis (MEB 200x); C, tejido neoformado del área central del defecto (TM 50x); D, G, tejido neoformado alrededor de los filamentos de la prótesis (TM 100x y RS 50x, respectivamente); E, F, detalle del anillo de refuerzo de PDS de la prótesis (TM 50x, MEB 500x, respectivamente); H, imagen de mesotelio neoformado (MEB 500x); I, detalle del tejido neoformado en la zona inferior del implante (TM 50x); J, células mesoteliales (MEB 1000x) (Vs: vertiente subcutánea; Vp: vertiente peritoneal; M: músculo; PP: polipropileno; PGA: ácido poliglicólico; a-PDS: anillo de refuerzo de polidioxanona; a: tejido adiposo).



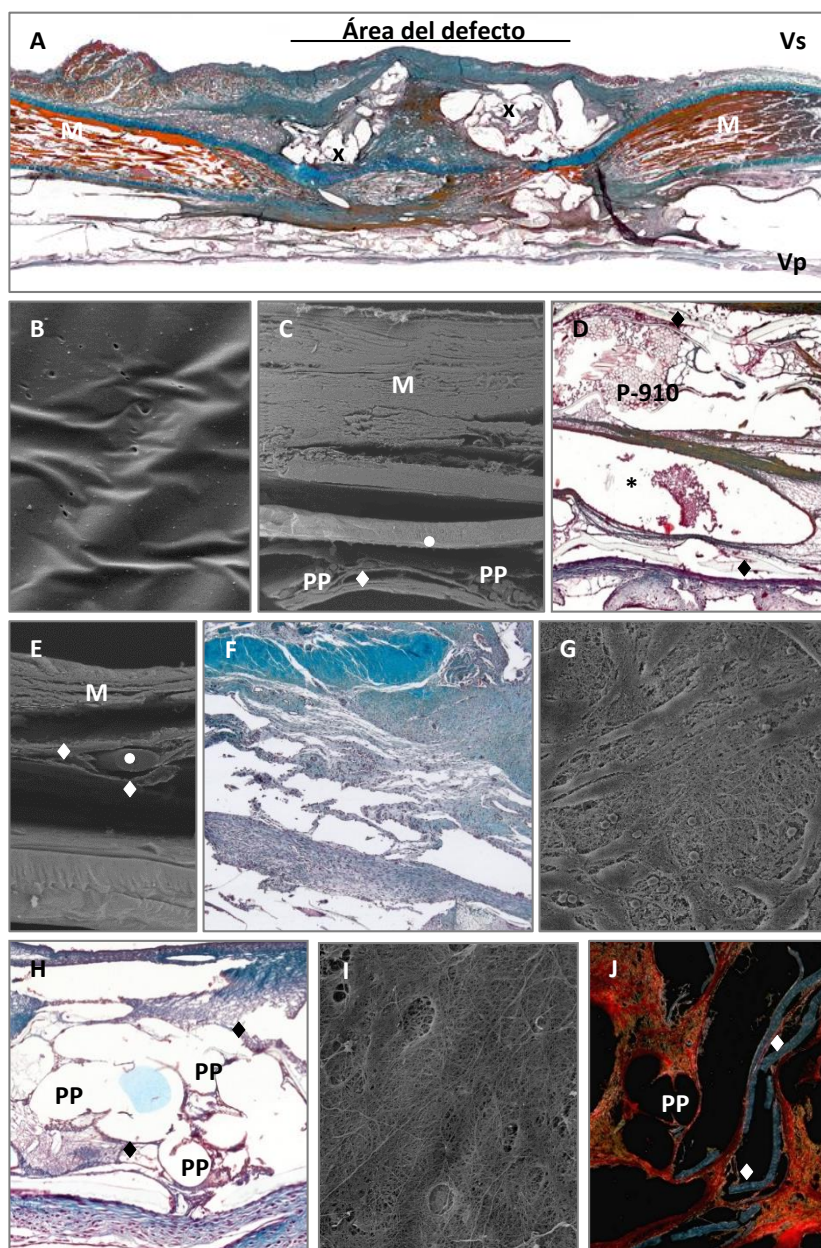
**Figura 43. Vent, 6 meses.** A, vista panorámica del defecto (TM); B, C, D, E, tejido neoformado alrededor de los filamentos de la prótesis (MEB 50x, TM 100x, MEB 100x, RS 100x, respectivamente); F, restos de PGA aún presentes en algunos implantes (TM 100x); G, células mesoteliales (MEB 1000x) (Vs: vertiente subcutánea; Vp: vertiente peritoneal; M: músculo; a: tejido adiposo; PP: polipropileno; PGA: ácido poliglicólico).

En los implantes de **PVP** a las 2 semanas, se pudo observar un tejido hipertrófico, con zonas sin cicatrizar y escaso tejido neoformado, que era laxo y desestructurado. El hidrogel de ORC (de absorción en 30 días) aún estaba presente, y se veían filamentos de la malla de P-910. Las láminas de PDS situadas envolviendo a la malla de P-910 y a la de PP aparecían ya fragmentadas y habían iniciado su proceso de reabsorción. El anillo de posicionamiento de PDS se mantenía intacto. En la vertiente peritoneal se observaron zonas de anidamiento de células mesoteliales, pero de manera incompleta. Existía una evidente reducción de la deposición de colágeno alrededor de las fibras del implante con respecto a los otros biomateriales (*Figura 44*).

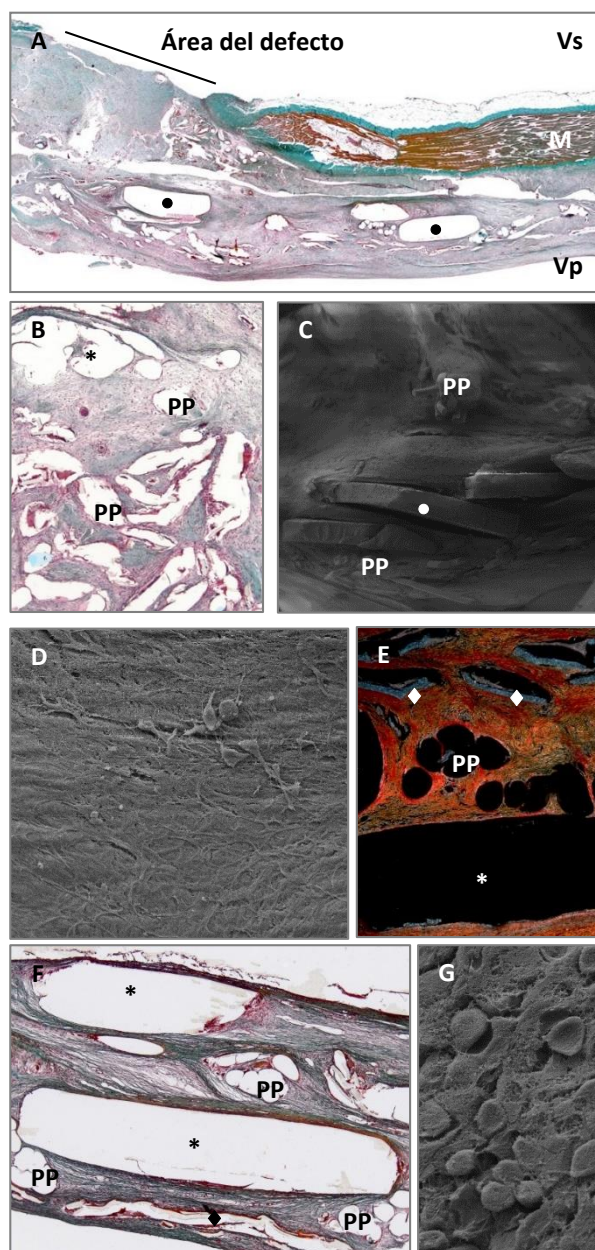
En el segundo tiempo de estudio, se encontró un neoperitoneo con abundante vascularización y tejido conectivo rodeando a los filamentos, rico en colágeno, en una proporción entre el colágeno I y el III similar al *Vent*. Los filamentos de P-910 ya no estaban presentes y las láminas de PDS mostraban signos evidentes de una reabsorción avanzada, con pérdida de continuidad entre ellas y presencia abundante de macrófagos y tejido neoformado alrededor de los fragmentos. El anillo de PDS mostraba signos iniciales de absorción. El depósito mesotelial continuaba siendo incompleto (*Figura 45*).

Después de 6 meses, aún estaban presentes restos del anillo y las láminas de PDS, pero los demás materiales absorbibles habían desaparecido y se había completado el proceso de mesotelización de la vertiente peritoneal del implante (*Figura 46*).



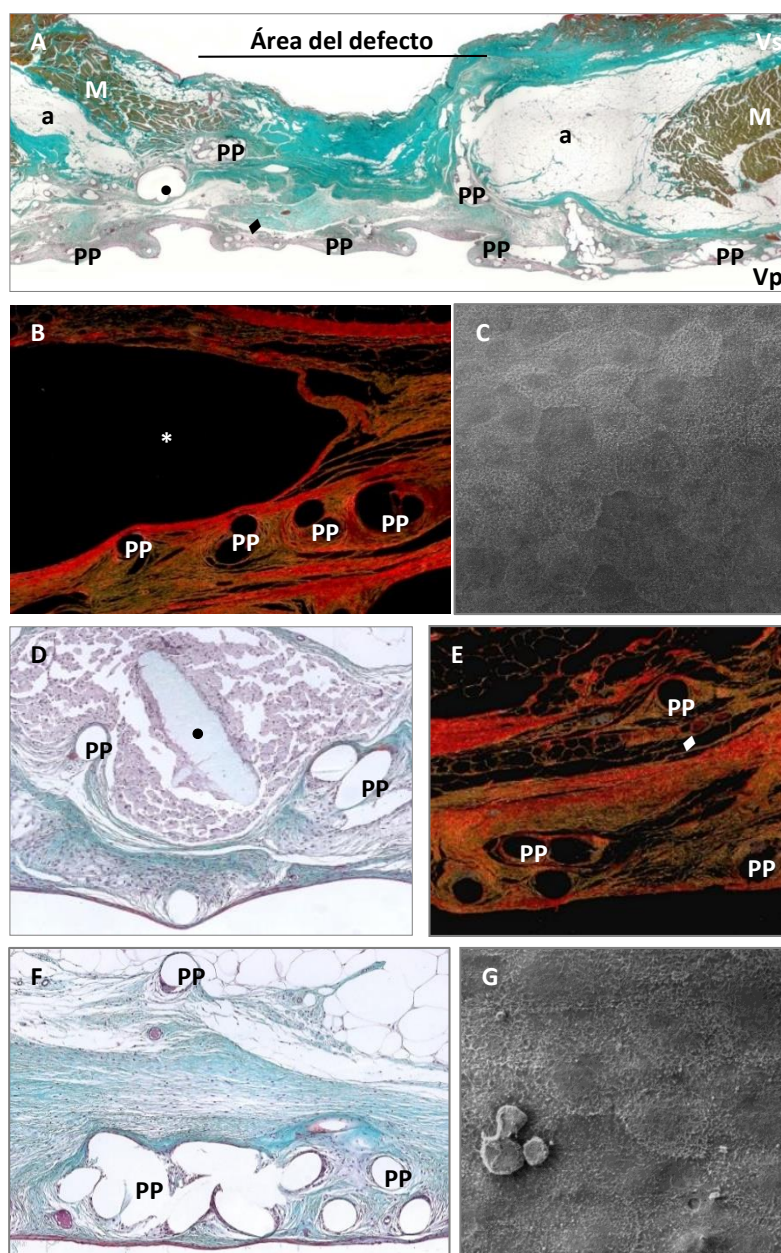


**Figura 44. PVP, 2 semanas.** A, vista panorámica del defecto (TM); B, hidrogel de ORC en la vertiente peritoneal con primeros signos de degradación (MEB 50x); C, vista panorámica de la pieza con los filamentos de PP, las láminas de PDS y el anillo de posicionamiento cortado longitudinalmente (MEB 50x); D, seroma localizado entre los componentes de la prótesis (TM 100x); E, vista panorámica del anillo de posicionamiento y laminado con PDS (MEB 50x); F, tejido neoformado poco organizado en la zona central del defecto (TM 100x); G, imagen de mesotelio neoformado (MEB 500x); H, vista panorámica de la distribución de los filamentos de PP y las láminas de PDS (TM 50x); I, células mesoteliales poco compactas (MEB 1000x); J, tejido rodeando los filamentos y las láminas de PDS (RS 100x) (Vs: vertiente subcutánea; Vp: vertiente peritoneal; M: músculo; PP: polipropileno; P-910: poliglactina 910; \*: seroma; x: tiras de anclaje de la prótesis a la pared; ♦: laminado de PDS; ●: anillo de posicionamiento de PDS).



**Figura 45.** PVP, 6 semanas. **A**, vista panorámica del defecto (TM); **B**, tejido desorganizado en la zona central del defecto (TM 100x); **C**, integración de la prótesis (MEB 20x); **D**, imagen de mesotelio neoformado (MEB 500x); **E**, (RS 100x); **F**, detalle de seroma entre los componentes de la prótesis (TM 200x); **G**, células mesoteliales poco compactas (MEB 1000x) (Vs: vertiente subcutánea; Vp: vertiente peritoneal; M: músculo; PP: polipropileno; \*: seroma; ♦: laminado de PDS; ●: anillo de posicionamiento de PDS).



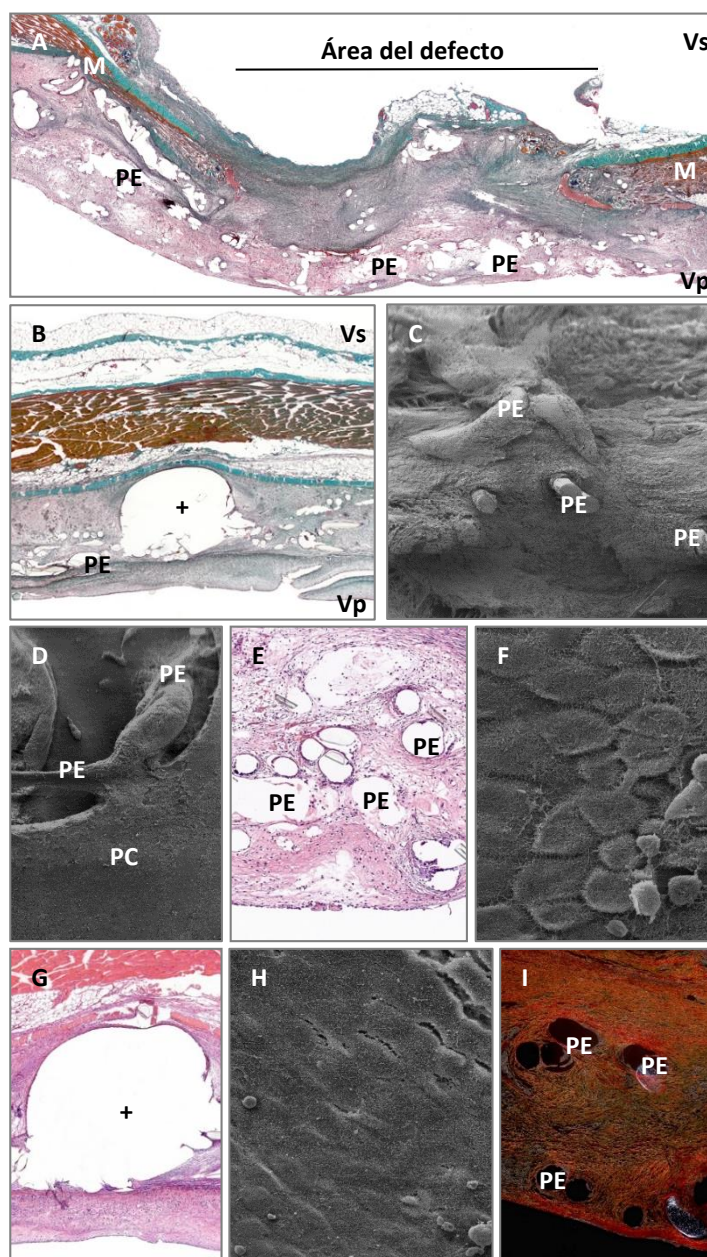


**Figura 46.** PVP, 6 meses. **A**, vista panorámica del defecto (TM); **B**, seroma rodeado por tejido neoformado (RS 100x); **C**, imagen de mesotelio neoformado (MEB 500x); **D**, restos del anillo de posicionamiento rodeados por células inflamatorias (TM 100x); **E**, **F**, detalle del tejido conectivo neoformado rodeando a los filamentos no absorbibles de la prótesis (RS 100x, TM 100x, respectivamente); **G**, vertiente mesotelial (MEB 1000x (Vs: vertiente subcutánea; Vp: vertiente peritoneal; M: músculo; PP: polipropileno; \*: seroma; ◆: laminado de PDS; ●: anillo de posicionamiento de PDS).

El implante de **Ptx** estimuló el desarrollo de un neoperitoneo ricamente vascularizado desde el primer tiempo de estudio. A 2 semanas éste estaba formado por tejido conectivo laxo, con las fibras de colágeno (mayoritariamente de tipo III) dispuestas de manera concéntrica al implante y alrededor de las fibras de poliéster. La estructura expansora de PGLA (reabsorbible por hidrólisis en 56-70 días según las especificaciones técnicas) estaba intacta y sólo quedaban restos de la película de la cara peritoneal del implante que había sido sustituida por una capa de células mesoteliales casi homogénea (*Figura 47*).

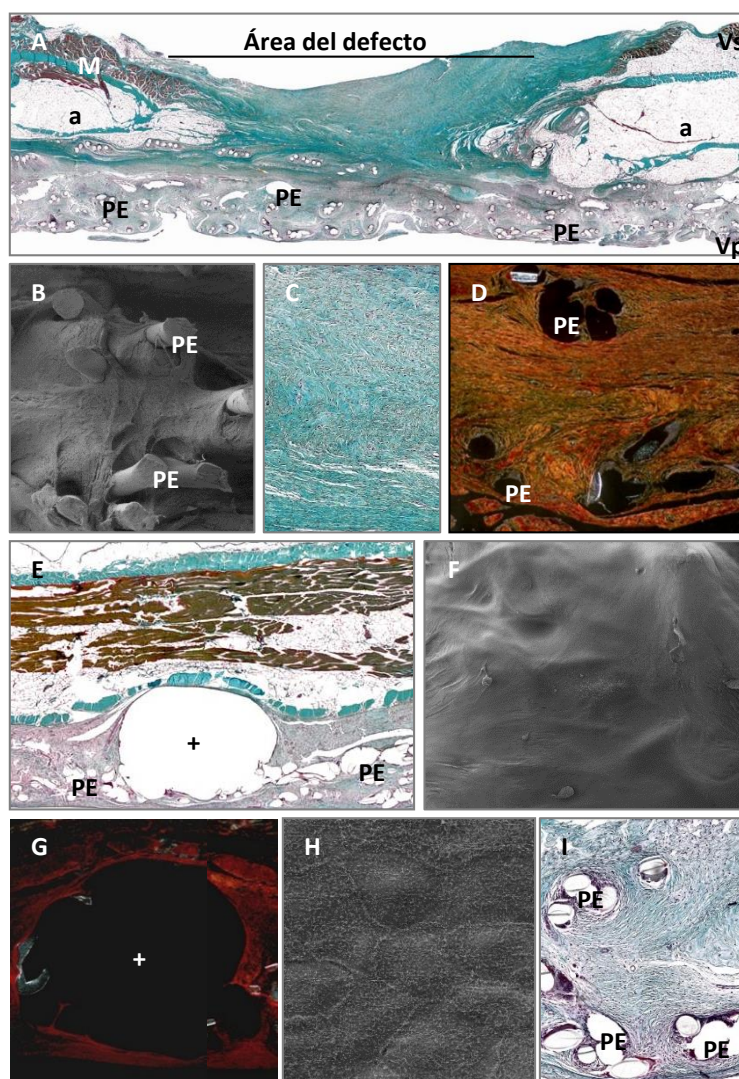
A 6 semanas se observó un tejido conectivo neoformado mucho más abundante y compacto que en los otros dos tipos de implantes en el mismo tiempo de estudio. Este tejido era rico en colágeno con proporciones similares de colágeno I y III. La capa de mesotelio se mantuvo estable. La estructura de PGLA aún estaba presente (*Figura 48*). En algunos casos se observó que los filamentos de la prótesis dejaban una huella sobre la capa mesotelial de la superficie peritoneal (*Figura 48F*).

Como ocurrió en los implantes de 6 semanas, a 6 meses, el tejido conectivo también era más compacto y rico en colágeno que en los otros dos implantes, con una proporción similar de colágeno I y III. Los filamentos de la estructura expansora de PGLA mostraban signos de degradación por macrófagos, pero no estaban completamente reabsorbidos (*Figura 49*).

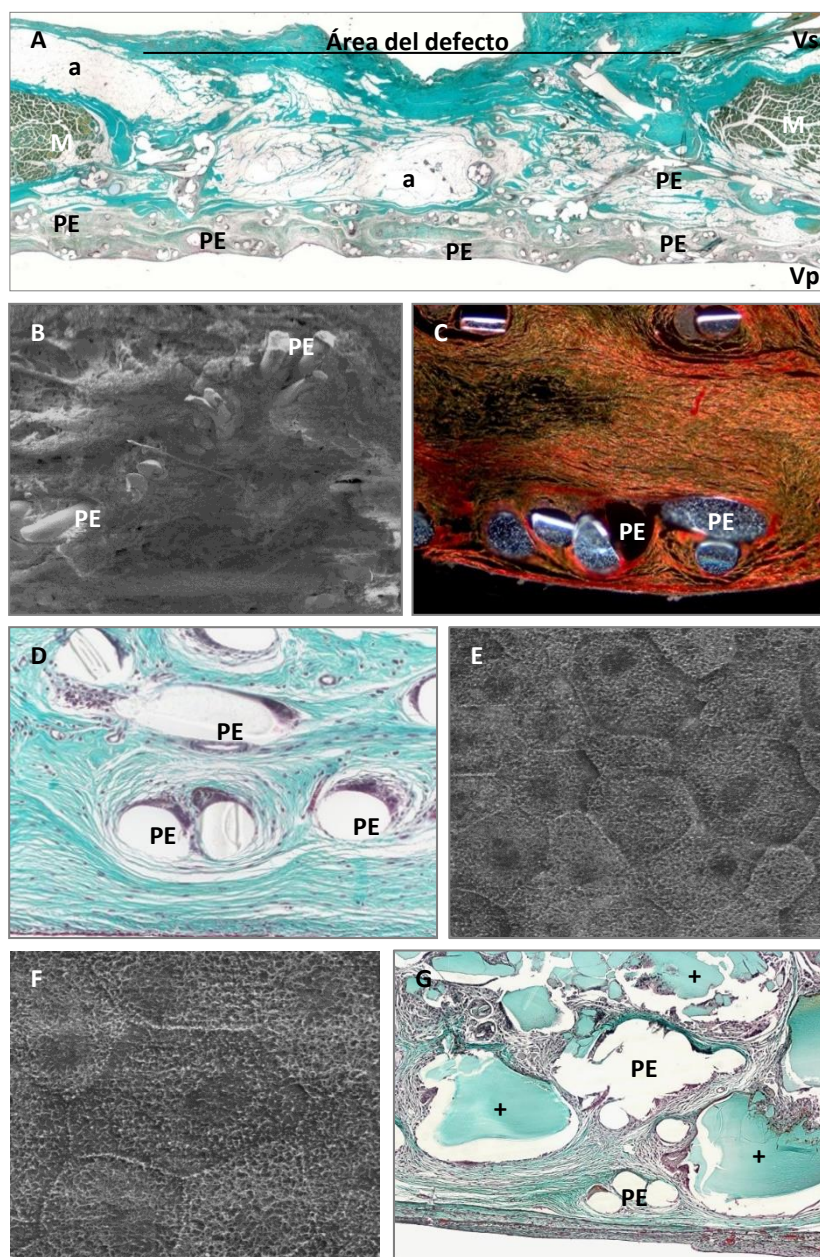


**Figura 47. Ptx, 2 semanas.** A, vista panorámica del defecto (TM); B, estructura autoexpansora de PGLA (TM 50x); C, imagen de integración de los componentes de la prótesis (MEB 50x); D, detalle de filamento de PE parcialmente recubierto por la película que ya ha comenzado a degradarse (MEB 50x); E, I, detalle del tejido neoformado alrededor de los filamentos de la prótesis (TM 100x, RS 100x, respectivamente); F, depósito mesotelial (MEB 500x); G, estructura autoexpansora de PGLA (HE, 50x); H, vertiente mesotelial del implante (MEB 1000x) (Vs: vertiente subcutánea; Vp: vertiente peritoneal; M: músculo; PE: poliéster; +: estructura autoexpansora de PGLA; PC: película de colágeno).





**Figura 48.** Ptx, 6 semanas. A, vista panorámica del defecto (TM); B, imagen de integración de los componentes de la prótesis (MEB 500x); C, zona central del defecto (TM 100x); D, I, detalle del tejido neoformado alrededor de los filamentos de la prótesis (RS 100x, TM 100x, respectivamente); E, G, estructura autoexpansora (TM 50x y RS 100x, respectivamente); F, H, vertiente mesotelial del implante (MEB 500x y 1000x, respectivamente) (Vs: vertiente subcutánea; Vp: vertiente peritoneal; M: músculo; a: tejido adiposo; PE: poliéster; +: estructura autoexpansora de PGLA).



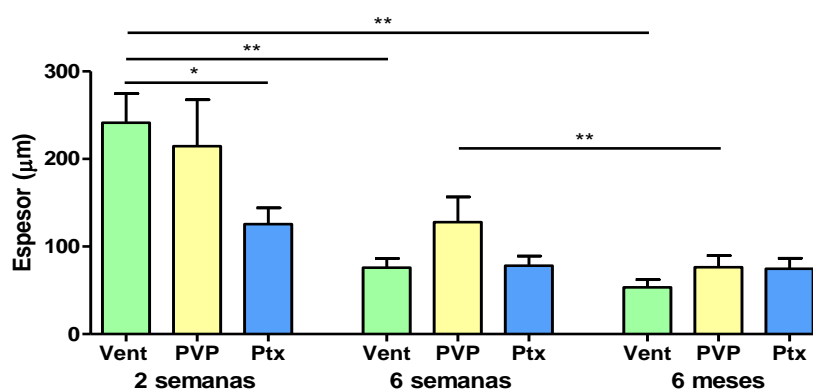
**Figura 49. Ptx, 6 meses.** A, vista panorámica del defecto (TM); B, C, D, integración de los componentes de la prótesis (MEB 50x, RS 100x, TM 100x, respectivamente); E, F, vertiente mesotelial del implante (MEB 500 y 1000x, respectivamente); G, infiltrado celular rodeando a los fragmentos que quedan de la estructura autoexpansora biodegradable (TM 100x) (Vp: vertiente peritoneal; M: músculo; a: tejido adiposo; PE: poliéster; +: estructura autoexpansora de PGLA).

#### 4.3.2 Morfometría: formación de neoperitoneo

En los tres implantes se observó una disminución del espesor de neoperitoneo a lo largo de los 3 tiempos de estudio (*Figura 50*). El grupo de *Vent* a las 2 semanas post-implante fue el que mayor espesor de neoperitoneo presentó ( $241,30 \pm 33,17 \mu\text{m}$ ). Las diferencias fueron estadísticamente significativas con los implantes de *Vent* a 6 semanas ( $75,87 \pm 10,41 \mu\text{m}$ ) ( $p < 0,01$ ) y a 6 meses ( $53,35 \pm 8,82 \mu\text{m}$ ) ( $p < 0,01$ ), y también con los implantes de *Ptx* a las 2 semanas ( $125,6 \pm 18,51 \mu\text{m}$ ) ( $p < 0,05$ ).

Los implantes de *PVP* a las 6 semanas ( $127,30 \pm 28,85 \mu\text{m}$ ) también presentaron diferencias estadísticamente significativas con los implantes de 6 meses ( $76,32 \pm 13,20 \mu\text{m}$ ) ( $p < 0,01$ ) pero no así con los del grupo de 2 semanas ( $214,60 \pm 53,00 \mu\text{m}$ ).

*Ptx* por su parte no demostró diferencias estadísticamente significativas entre sus implantes en los diferentes tiempos de estudio (2 semanas ( $125,60 \pm 18,51 \mu\text{m}$ ), 6 semanas ( $78,05 \pm 11,01 \mu\text{m}$ ) y 6 meses ( $74,70 \pm 12,03 \mu\text{m}$ )).



**Figura 50.** Espesor medio del neoperitoneo desarrollado en los implantes medido en micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ ).

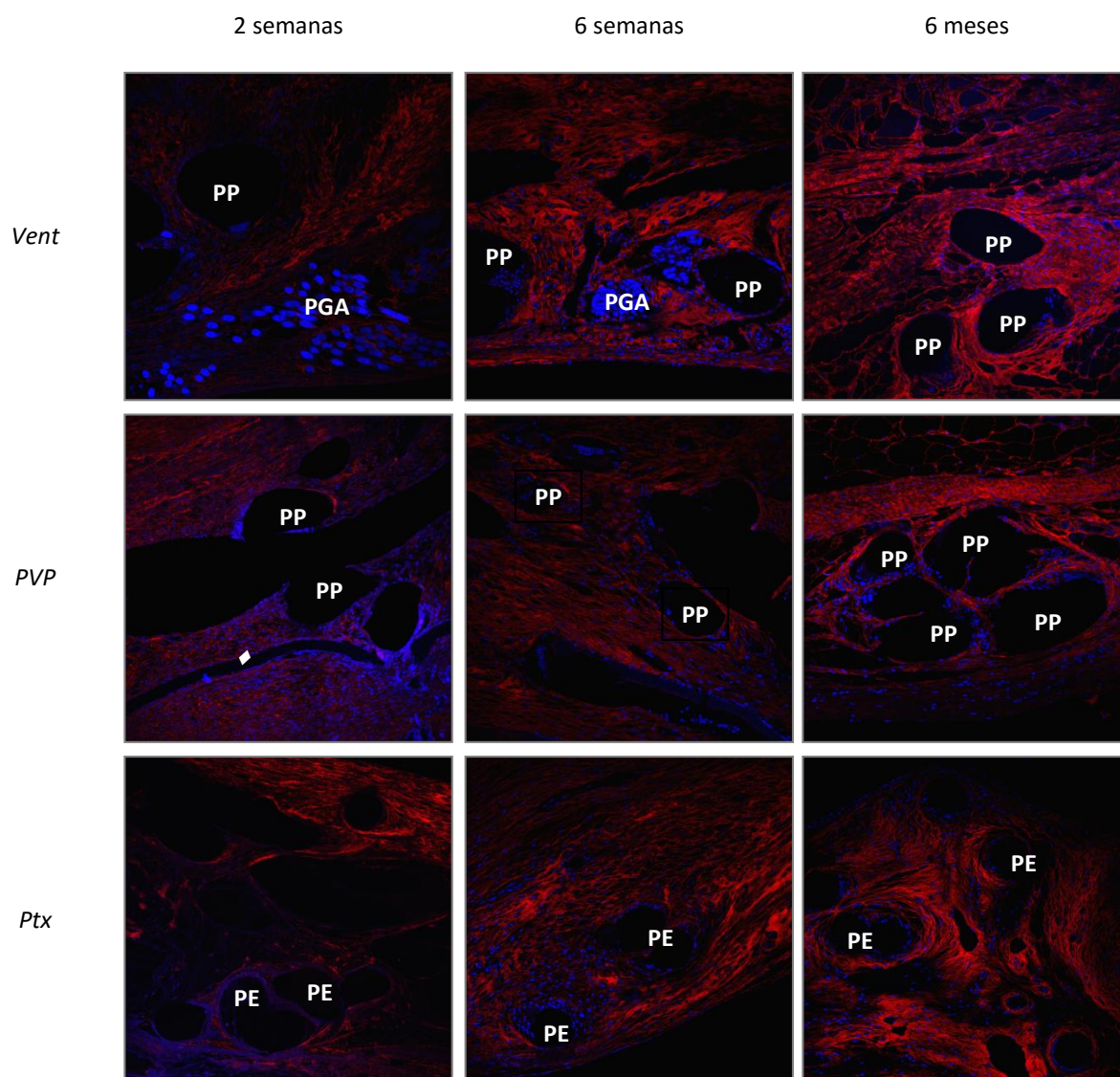
## 4.4 ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

### 4.4.1 Colagenización

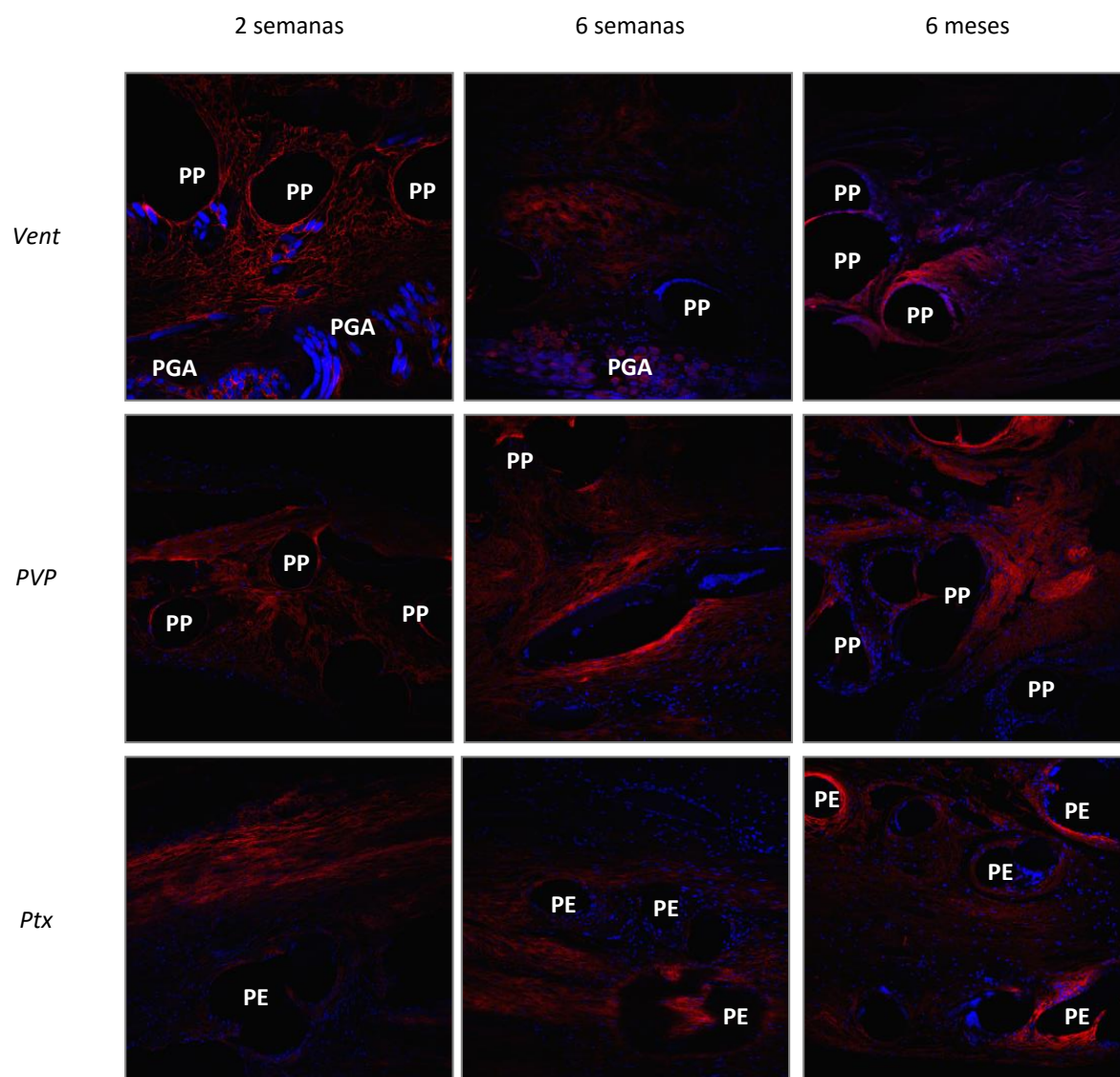
Las fibras de colágeno tipo III (inmaduro) aparecían distribuidas de forma homogénea por el tejido neoformado en todos los tiempos de estudio. El marcaje de colágeno tipo III fue similar en *Vent* y *Ptx* en los 3 tiempos de estudio y ligeramente inferior en el grupo de *PVP* a 2 y 6 semanas, pero a 6 meses el marcaje era similar al de los otros dos implantes (*Figura 51*).

La expresión de colágeno tipo I (maduro) fue menor que la de colágeno tipo III en todos los grupos de estudio. Apareció de manera más localizada, en las zonas de tejido neoformado que rodeaban a los elementos de las prótesis. La expresión de colágeno I aumentó gradualmente en a lo largo de los distintos tiempos de estudio en los tres implantes (*Figura. 52*).





**Figura 51.** Expresión del colágeno III neoformado por inmunofluorescencia (microscopía confocal 200x). En rojo, el colágeno y en azul los núcleos celulares y el PGA (teñidos con DAPI). PP: polipropileno, PGA: ácido poliglicólico, PE: poliéster; ◆: laminado de PDS.



**Figura 52.** Expresión del colágeno I neoformado por inmunofluorescencia (microscopía confocal 200x). En rojo, el colágeno y en azul los núcleos celulares y el PGA (teñidos con DAPI). PP: polipropileno, PGA: ácido poliglicólico, PE: poliéster.

#### 4.4.2 Reacción macrofágica

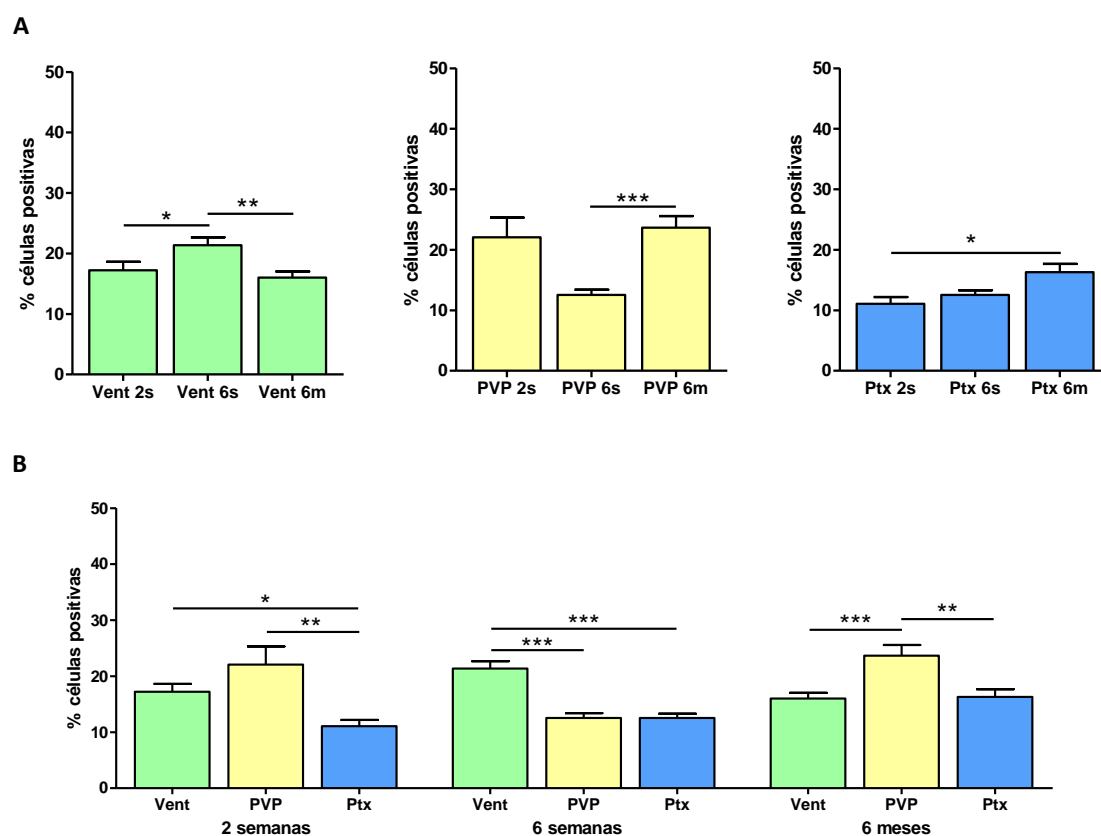
A 2 semanas, se observó en los implantes de **Vent** que los macrófagos se situaban en el tejido neoformado, alrededor de los filamentos de la prótesis. La mayor parte de las células inflamatorias estaba concentrada alrededor de los filamentos de PP y PGA, donde además de los macrófagos, se pudo encontrar abundantes células gigantes de cuerpo extraño. La reacción inflamatoria fue significativamente más intensa 6 semanas después del implante ( $p<0,05$ ) y disminuyó de forma también estadísticamente significativa hasta niveles similares a los de 2 semanas en el sexto mes ( $p<0,01$ ), cuando la cantidad de material absorbible era sensiblemente menor (quedaban únicamente restos de los filamentos de PGA) (Figuras 53A y 54A).

En los implantes de **PVP** los macrófagos también aparecieron concentrados alrededor de los filamentos de PP y de los componentes absorbibles (malla de P-910 y láminas de PDS) a las 2 semanas. También se encontraron células RAM-11 positivas en el seroma que se formó entre los componentes de la prótesis. A las 6 semanas, coincidiendo con la reabsorción del seroma, la proporción de células inflamatorias marcadas disminuyó para volver a aumentar de manera significativa a los 6 meses ( $p<0,001$ ) (Figuras 53A, 54B y 55A y B).

**Ptx** produjo una reacción inflamatoria menor y más gradual que los otros dos implantes, estadísticamente significativa únicamente entre 2 semanas y 6 meses ( $p<0,05$ ). El patrón de distribución de las células, sin embargo, sí fue similar al de los otros dos implantes, con la mayoría de los macrófagos y las células gigantes de cuerpo extraño localizadas principalmente alrededor de los componentes reabsorbibles y penetrando en éstos cuando empiezan a fragmentarse, pero que persisten 6 meses post-implante (Figuras 53A, 54C y 55C y D).

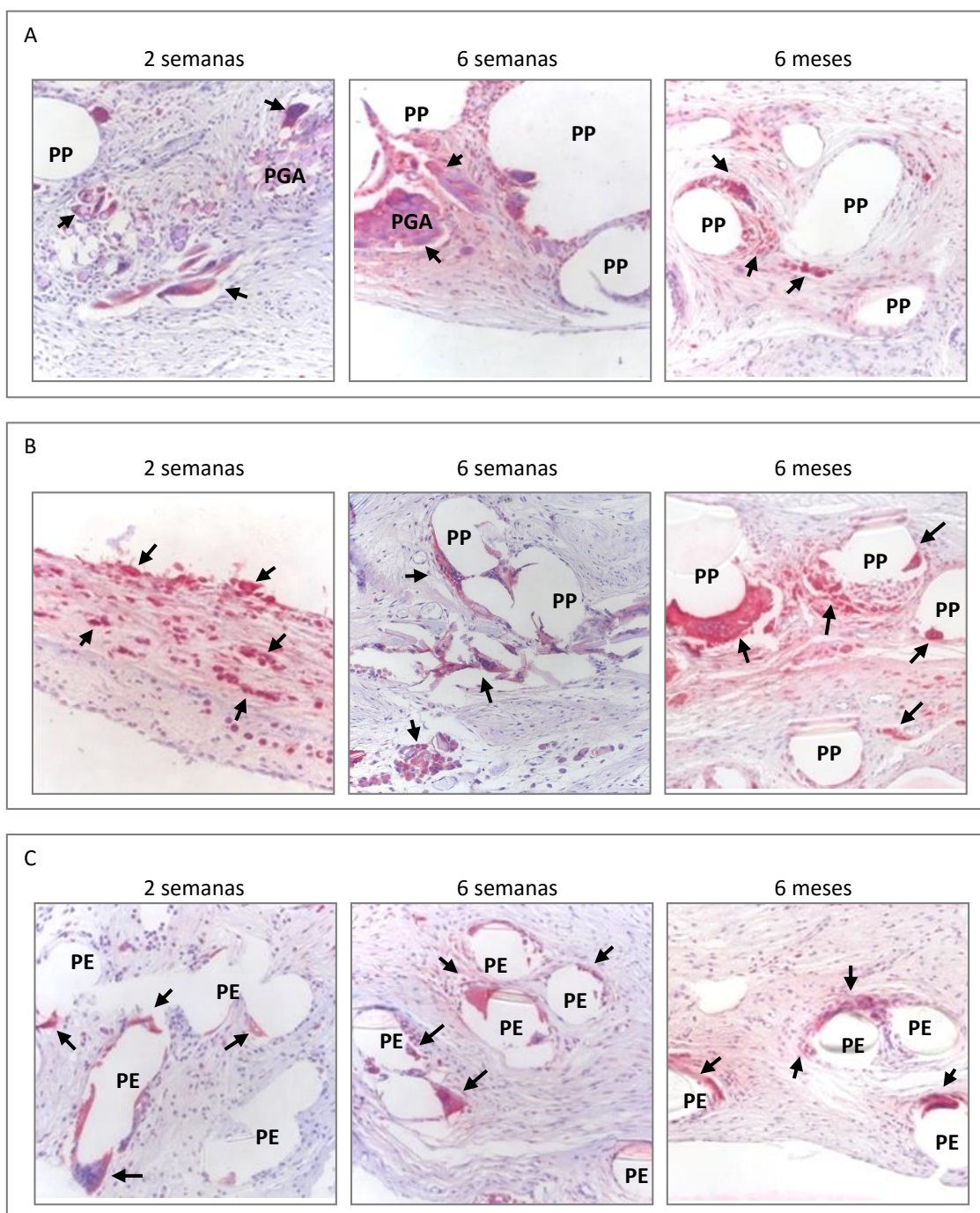
Al comparar los diferentes biomateriales en los distintos tiempos de estudio, se observó que, a 2 semanas, el porcentaje de células RAM-11 positivas era significativamente superior en *Vent* que en *Ptx* ( $p<0,05$ ) (Figura 53B).

*PVP* fue el implante que presentó los porcentajes de células positivas más altos a 2 semanas y 6 meses. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a los implantes de *Ptx* a 2 semanas ( $p<0,01$ ), y con los implantes de *Ptx* ( $p<0,01$ ) y *Vent* ( $p<0,001$ ) a 6 meses. Como se ha descrito anteriormente, a 6 semanas, hay un aumento de la reacción macrofágica en los implantes de *Vent*, que es estadísticamente significativo tanto frente a *PVP* ( $p<0,001$ ) como frente a *Ptx* ( $p<0,001$ ) (*Figura 53B*).

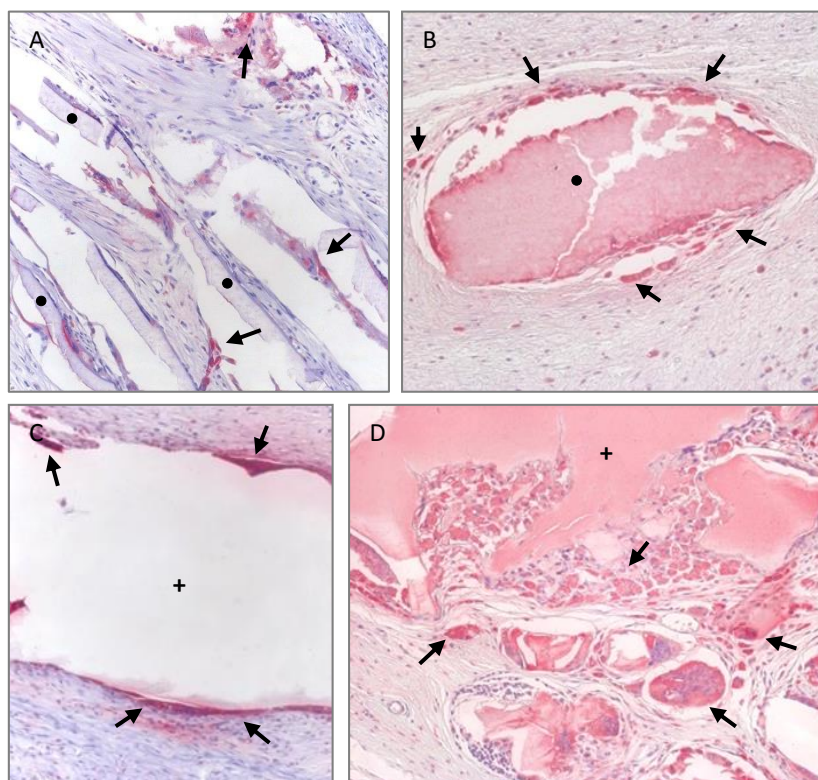


**Figura 53. Porcentaje de células RAM-11 positivas en los diferentes implantes. A**, diferencias entre los distintos tiempos de estudio de una misma prótesis; **B**, diferencias entre las prótesis en los distintos tiempos de estudio (\*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$ , \*\*\*  $p<0,001$ ).





**Figura 54.** Imágenes de la evolución de la reacción inflamatoria valorada mediante marcaje inmunohistoquímico de macrófagos de conejo (en rojo, flechas) (RAM-11, 200x). A, Vent; B, PVP, C, Ptx. PP: polipropileno, PGA: ácido poliglicólico, PE: poliéster.



**Figura 55.** Imágenes de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos monoclonales de conejo RAM-11 (200x). A, B, detalle de PVP a 6 semanas y 6 meses, respectivamente; C, D, detalle de Ptx a 6 semanas y 6 meses, respectivamente. •: anillo de posicionamiento de PDS de PVP; +: estructura autoexpansora de PGLA de Ptx.

## 5. DISCUSIÓN



Con la mejora de las técnicas de cierre de laparotomías y el aumento de los procedimientos quirúrgicos realizados por laparoscopia, las necesidades de la cirugía herniaria han cambiado y con ellas, el campo del desarrollo de materiales protésicos para la reparación de defectos herniarios.

A pesar de las indiscutibles ventajas que ofrece la laparoscopia para un elevado número de procedimientos quirúrgicos, el abordaje de las hernias ventrales primarias sigue realizándose mayoritariamente de manera abierta.

La principal ventaja para su reparación que ofrecen las hernias ventrales con respecto a otras como las hernias inguinales, es su situación superficial y fácilmente accesible, que permite su reparación a través de incisiones relativamente pequeñas y que no justifica el uso de técnicas laparoscópicas para la reparación de hernias ventrales en la población general.

Los beneficios del abordaje laparoscópico, sin embargo, son especialmente importantes en pacientes con obesidad. Muchos estudios han demostrado un acortamiento de la estancia hospitalaria y una menor tasa de desarrollo de complicaciones en pacientes obesos sometidos a procedimientos comunes como la apendicectomía (Varela y cols. 2008, Mason y cols. 2012) e incluso en la reparación de hernias incisionales por vía laparoscópica, pero no existen trabajos que analicen la utilidad y los potenciales beneficios de la reparación laparoscópica en un procedimiento tan frecuente como la reparación de hernias ventrales primarias.

La mayoría de los estudios a este respecto tienen algunas limitaciones ya que casi todos son retrospectivos, están realizados con bases de datos administrativas, tienen periodos de seguimiento cortos y/o tienen un tamaño muestral pequeño, pero todos coinciden en que el abordaje laparoscópico representa una buena opción para la reparación de hernias ventrales en pacientes obesos (Lee y cols. 2013).

Liang y cols. (2013) han analizado los resultados de las reparaciones de hernias ventrales en procedimientos abiertos y laparoscópicos en población general. Sus resultados coinciden con los de otros autores con respecto a la disminución de la incidencia de infección, pero describen también un elevado porcentaje de casos de *bulging* (21,5% vs. 1,3%) y desarrollo de *port-site hernias* (2,5% vs. 0%) en el grupo de laparoscopia, aunque no encuentran diferencias en el porcentaje de recurrencias entre un grupo y otro.

Como se ha expuesto en la introducción de este trabajo, las hernias ventrales y las hernias incisionales no son superponibles ya que se trata de entidades nosológicas de etiopatogenia y topografía diferentes, pero cuyo abordaje quirúrgico es bastante similar tanto abierto como laparoscópico (Lambrecht y cols. 2015) y por ello es frecuente que los trabajos clínicos incluyan ambas clases de hernias a la vez y esto permite extraer conclusiones acerca de las ventajas que ofrecen las diferentes opciones terapéuticas aplicables a ambas entidades.

Eker y cols. (2013) hacen un ensayo clínico aleatorizado con 206 pacientes sometidos a reparación de hernias incisionales por vía abierta o por vía laparoscópica y encuentran que, aunque el sangrado intraoperatorio fue menor en el abordaje laparoscópico, el tiempo quirúrgico y el desarrollo de complicaciones perioperatorias eran significativamente mayores en el grupo de pacientes sometidos a laparoscopia (100 vs. 76 minutos y 9 vs. 2%, respectivamente), sin encontrar diferencias entre los dos grupos en cuanto a dolor o en cuanto a la tasa de recurrencia (14% vs. 18%,  $p=0,3$ ).

Estos resultados abogan por continuar realizando las reparaciones de hernias umbilicales y epigástricas por vía abierta con la excepción de pacientes obesos (Tobler e Itani 2016).

Uno de los mayores avances que se han producido en el ámbito de la cirugía herniaria es el abandono de la herniorrafia en favor de las reparaciones con biomateriales (Arroyo y cols. 2001, Luijendijk y cols. 2000). El biomaterial debe

conseguir una reparación lo más funcional posible de la pared abdominal, para permitir el cierre sin tensión de la misma, y por lo tanto debe ofrecer un comportamiento óptimo en todas las interfaces del implante (Diener y cols. 2010).

En este sentido, ha existido extenso debate acerca de la posición ideal en la que colocar la prótesis, pero la experiencia clínica y los estudios de recurrencias realizados parecen haber establecido que su colocación a nivel pre-peritoneal (*sublay*) o intraperitoneal (*underlay*) con prótesis adecuadas, son las más ventajosas (Dietz y cols. 2006).

En este contexto, los requisitos de Schein y cols. (1995) (presentar una buena integración en el tejido receptor, tener un buen comportamiento a nivel de la interfaz peritoneal y ofrecer una buena resistencia mecánica post-implante) y de García-Moreno y cols. (2014) (ser capaces de estimular un buen depósito mesotelial en su vertiente peritoneal y quedar completamente extendidos y perfectamente adaptados a la pared sobre el peritoneo parietal una vez que se coloquen), alcanzan una relevancia especial.

De todo el arsenal protésico existente, las prótesis compuestas o *composites* son, sin lugar a duda, los únicos potencialmente capaces de aunar dichos requisitos en un solo biomaterial. Conceptualmente estas prótesis, se diseñan para llevar a cabo una sustitución de la pared del abdomen, aunque su misión fundamental, es conseguir una correcta interfaz con el peritoneo visceral.

Los nuevos diseños para la corrección de hernias ventrales, se han realizado específicamente para permitir que el material protésico pueda quedar en situación intraperitoneal y que sea de un tamaño ligeramente superior al del propio defecto, con el fin de obliterar completamente el orificio herniario desde la vertiente interna. En la vertiente externa el material también sobrepasa los bordes del anillo herniario, dando lugar a una cierta superposición (*overlap*) de los bordes del biomaterial con los bordes del defecto (Binnebösel y cols. 2007, Lambrecht 2011). La mayoría de los autores



sugieren que esta superposición debe de ser de 5 cm en todo el perímetro de la prótesis (Tobler e Itani 2016). Se trata así de evitar la desinserción del implante, una complicación que puede surgir de forma precoz en el ámbito clínico.

Dentro de los *composites*, existen diferentes diseños. Atendiendo a su componente integrador, hay prótesis hechas únicamente con materiales no absorbibles y otras que combinan materiales no absorbibles con otros que se degradan con el tiempo, con el objetivo de actuar más como un “andamio” sobre el que se constituye el nuevo tejido que como un sustitutivo del tejido en sí mismo, de forma que el tejido penetre a través del biomaterial y vaya ocupando su lugar a medida que éste va degradándose.

En cuanto al componente antiadherente, distinguimos aquellos que están constituidos por un material permanente (barreras físicas) y aquellos constituidos por uno biodegradable a corto-medio plazo (barreras químicas) (Bellón y cols. 2005). Para que una prótesis pueda ser caracterizada como *composite* debe contener estos dos componentes, claramente diferenciados. No deben incluirse en la categoría de prótesis compuestas los materiales de tipo híbrido en los que en una única prótesis y bajo la misma estructura (de tipo reticular) se mezclan dos compuestos, uno absorbible y otro no absorbible (Junge y cols. 2005, Bellón y cols. 2007 b), ya que el comportamiento de estas prótesis sería el mismo que el de una prótesis reticular convencional.

La principal ventaja de la combinación de materiales absorbibles y no absorbibles en ambos componentes es la temporalidad de los primeros, que a largo plazo significa dejar una menor cantidad de material extraño dentro del organismo, y que cualquier adherencia formada en la superficie del biomaterial hipotéticamente podría desaparecer cuando éste se degrade (Schreinemacher y cols. 2009).

El objetivo perseguido por las investigaciones no es sólo el desarrollo de prótesis con un buen rendimiento funcional según lo expuesto anteriormente, sino también simplificar la técnica quirúrgica en la medida de lo posible.

En este sentido, los nuevos modelos de prótesis compuestas tratan de responder a algunos de los problemas encontrados por los cirujanos a la hora de implantar estos biomateriales (difícil manejo, despliegue incompleto y pérdida de forma de la prótesis, etc.). *Ptx*, la prótesis ensayada en este trabajo incluye un sistema de implantación innovador, compuesto por dos hemi-anillos que persiguen un adecuado despliegue del implante una vez que es introducido en la pared abdominal a través del orificio herniario.

El presente trabajo de tesis se ha desarrollado con el fin de evaluar de forma preclínica diseños de materiales protésicos destinados a ser implantados en pacientes portadores de hernias ventrales, aunque en algunos casos y, si el defecto es de una forma adecuada (generalmente circular), podrían también ser empleadas en hernia incisional.

Se han elegido tres prótesis, una de ellas de reciente aparición (*Ptx*), de características similares (componente reticular en la vertiente superior, recubrimiento absorbible tipo gel en la vertiente inferior, etc.) para evaluar el comportamiento, concretamente de *Ptx*, en relación al de los otros dos modelos protésicos empleados habitualmente en clínica.

Se ha prestado especial atención al comportamiento de los implantes en relación a la interfaz peritoneal por entender que es aquí donde se produce una de las complicaciones más frecuentes y potencialmente causantes de morbilidad en la reparación de defectos herniarios con prótesis, la formación de adherencias.

El control evolutivo de la interfaz peritoneal se ha realizado mediante laparoscopia secuencial. Nuestro grupo lleva más de 10 años empleando esta metodología (inicialmente introducida por [Baptista y cols.](#) en el año 2000) y consideramos que es una herramienta muy útil y precisa a la hora de evaluar la formación adherencial en el tiempo ([Bellón y cols.](#) 2006). Todas las exploraciones se

graban en vídeo para poder cotejar los resultados con los obtenidos en el momento de extracción de las piezas.

Existe cierta controversia sobre el efecto que puede tener el CO<sub>2</sub> utilizado en el examen laparoscópico para obtener el neoperitoneo y el tiempo de duración de la propia exploración laparoscópica. [Özdemir-van Brunschot y cols. \(2016\)](#) han publicado recientemente una revisión sistemática de los estudios que abordan ésta y otras cuestiones controvertidas del abordaje laparoscópico y no han encontrado ensayos clínicos que resuelvan esta cuestión.

Todos nuestros estudios se realizan con una presión de CO<sub>2</sub> de 8 mmHg y la duración total de los exámenes laparoscópicos está en torno a 1 minuto y no hemos encontrado influencia de los procedimientos laparoscópicos sobre la formación adherencial, pero si la hubiera, entendemos que no existiría un sesgo ya que los tres tipos de implantes han sido realizados en condiciones similares.

De los tres materiales ensayados, el primero en emplearse en clínica fue *Vent*. Es una prótesis compuesta por PP y PGA, reforzados en la zona central por un anillo de PDS para dar a la prótesis cierta rigidez en esta zona. Procede de un diseño anterior, *Ventrex® Hernia Patch*, una prótesis de PP reticular, portadora de un anillo de refuerzo de polietileno (PET) y con una lámina de PTFEe como componente antiadherente. En el nuevo diseño (*Vent*) se combinan materiales absorbibles (PGA) y no absorbibles (PP) en su vertiente parietal y se ha sustituido la barrera física (la lámina de PTFEe) por una barrera química, un hidrogel compuesto de hialuronato de sodio, carboximetilcelulosa y polietilenglicol, biodegradable a los 30 días post-implante y el anillo de PET por un anillo de PDS.

*PVP* también es una evolución de un implante previo, *Proceed® Surgical Mesh*. El componente antiadherente es similar al modelo anterior, pero incorpora una malla de P-910 a su componente integrador. Al igual que *Vent*, es portadora de una barrera

química, en forma de hidrogel, degradable a 30 días, compuesto, en este caso por celulosa regenerada oxidada.

Ambas prótesis van provistas de dos tiras en su vertiente superior, que permiten manejar el implante para poder posicionarlo y traccionar de él, tratando de conseguir de esta forma que la prótesis quede perfectamente posicionada en la vertiente peritoneal. *Vent* además tiene dos pequeños bolsillos en los que el cirujano puede colocar el dedo para manejar el implante una vez que se ha introducido a través del orificio herniario. Una vez que el implante está correctamente situado, se cortan las tiras y se suturan a los bordes del defecto con un punto en cada tira.

Como se comentó con anterioridad, estos diseños han tenido éxito ya que el procedimiento de implantación es relativamente sencillo y resulta intuitivo para el cirujano, pero no han estado exentos de problemas en la clínica.

El tercer modelo de prótesis que se ha estudiado es *Ptx*. Al igual que los dos anteriores, es también una prótesis compuesta, basada en un diseño previo, *Parietex® Composite Mesh*. Esta prótesis está constituida por una estructura tridimensional de PE de poro amplio y lleva una película de colágeno, polietilenglicol y glicerol absorbible a 30 días. Esta película está también presente en *Ptx*, sin embargo, lleva una doble estructura tridimensional de PE de poro amplio, una estructura de refuerzo compuesta por dos hemi-anillos de PGLA y un novedoso mecanismo de implantación en su vertiente parietal. Está provista de 2 asas que permiten manejar la prótesis una vez que se ha introducido a través del defecto y 4 solapas hechas del mismo material tridimensional de la prótesis que sobresalen a través del defecto y se suturan mediante 4 puntos a los bordes del mismo. Una vez que la prótesis ha quedado correctamente implantada, las 2 asas se cortan y se extraen. Este mecanismo de implantación es radicalmente diferente a los tradicionales, pero resulta intuitivo y facilita el manejo de la prótesis.

Los tres diseños tienen forma circular y se presentan en diferentes tamaños en función del orificio herniario con el fin de conseguir el *overlap* interno suficiente para que los bordes del defecto queden ampliamente sobrepasados.

El modelo experimental ha sido empleado en muchas de las investigaciones del grupo y consideramos que está suficientemente validado. El animal de experimentación utilizado ha sido el conejo blanco de raza Nueva Zelanda. Nuestro grupo tiene amplia experiencia con este animal y lo considera idóneo para este tipo de estudios ya que, por su tamaño, permite la realización de defectos de la pared abdominal amplios y también la realización de laparoscopia secuencial, siendo su manipulación y estabulado sencillos.

Como se comentó en las secciones de *Material y métodos* y *Resultados*, se perdieron 3 animales por causas anestésicas durante el estudio y fueron reemplazados con el fin de mantener la homogeneidad de los grupos. Se perdió un cuarto animal perteneciente al grupo de 6 meses de *PVP* dos semanas antes de la finalización del estudio. Se valoró la posibilidad de recuperar este último animal y para ello se examinaron los resultados obtenidos en las exploraciones laparoscópicas. La formación adherencial y la integración tisular eran similares en todos los implantes del grupo y se disponía de los resultados de todas las laparoscopias (el animal falleció entre la última laparoscopia y el momento de la extracción de las muestras) por lo que no se consideró que estuviera justificado emplear un animal adicional.

Se realizó un defecto herniario de todo el espesor de la pared de 1,5 cm de diámetro en la región umbilical y se reparó utilizando una de las 3 prótesis. Una vez que se suturó la prótesis a los bordes del orificio, éste se dejó abierto para permitir el cierre por segunda intención.

No se observaron complicaciones mayores como la infección, la dehiscencia de sutura o la herniación, pero hubo múltiples implantes en todos los grupos que desarrollaron seromas. Se define el seroma como la presencia de un líquido seroso, de

carácter reactivo que puede formarse en cualquiera de las vertientes de la prótesis, aunque es más frecuente en su vertiente parietal y en el caso de los *composites* puede formarse también entre los componentes de la prótesis.

La mayoría de los seromas se detectaron mediante examen superficial entre los 7 y los 14 días posteriores al implante, y se resolvieron antes del final del estudio en los grupos de 6 semanas y 6 meses. Cuando hubo seroma, se pudo apreciar macroscópicamente un retraso en la cicatrización del defecto central en todos los tipos de implantes, pero fue en los de *PVP* en los que aparecieron en mayor número y duración.

Existe cierta controversia con respecto a la necesidad de cerrar el orificio central del defecto o dejarlo abierto para inducir un cierre por segunda intención. Algunos autores, ([Israelsson y Jonsson 1997](#), [Wassenberg y cols. 2014](#)) han descrito cómo el cierre sin tensión del orificio herniario puede resultar complicado e incluso imposible en ciertos pacientes y se puede traducir en una reparación tisular deficiente que favorezca la recurrencia. De acuerdo con ellos, consideramos que el cierre del defecto una vez colocada la prótesis no debe realizarse, ya que se opone a los principios del cierre libre de tensión. Además, la prótesis promueve la proliferación de tejido generando *per se* un cierre del defecto.

Nuestros resultados indican que, si el biomaterial es capaz de estimular precozmente la regeneración tisular, como hacen *Vent* y *Ptx*, no sería necesario cerrar el orificio central. Es más, en los animales de los grupos de medio y largo plazo con estos dos implantes que sí desarrollaron seroma (2 *Vent* y 4 *Ptx*), se observó que éste se resolvía en unas pocas semanas, ya que, al iniciarse la degradación de los componentes absorbibles, el seroma se liberaba y caía a la cavidad peritoneal, permitiendo que el proceso de cicatrización fuera de nuevo equiparable al de los implantes que no habían sufrido esta complicación. Esto también va a favor de no cerrar el defecto (maniobra que, como se comentaba produciría tensión adicional

sobre los tejidos) y permitir que la interacción del biomaterial con el organismo siga su curso.

En el caso de los implantes de *PVP*, dado el elevado número de implantes que presentaron seromas, tanto en la vertiente parietal como entre sus componentes, y dado que estos no se resolvieron espontáneamente, cabría preguntarse si cerrar el defecto central podría disminuir la incidencia de esta complicación. Es cierto que la presencia de seroma entre los componentes de los implantes provocó que se arrugaran y aparecieran parcialmente desprendidas e incluso una de ellas completamente extruida, pero creemos que el estrés generado con la aproximación de las fascias podría contribuir a una peor integración tisular o incluso a modificar la forma de los implantes y tener al final las mismas consecuencias.

En clínica, el desarrollo de seromas en los procedimientos de cirugía abierta es infrecuente gracias a la colocación de drenajes aspirativos que impiden que el líquido seroso se acumule en el espacio subcutáneo. Es mucho más frecuente en el ámbito de la reparación laparoscópica de hernias incisionales, especialmente cuando queda aislado en el espacio entre el implante y el tejido celular subcutáneo, donde se encapsula y se organiza, pudiendo aparecer incluso meses después de la intervención (Saavedra-Pérez y cols. 2014).

El seguimiento de los implantes mediante laparoscopia secuencial permitió tener un control exhaustivo del comportamiento de éstos en cuanto a integración tisular y formación adherencial a lo largo del tiempo.

En general, el componente integrador de los implantes de *Vent* y *Ptx* tuvo un buen comportamiento, quedando correctamente integrados a la cara posterior de la pared abdominal desde los primeros implantes. En 5 de los implantes de *Vent* y 2 de *Ptx* se encontraron pequeñas adherencias situadas entre la prótesis y la pared, pero el resto del perímetro de las prótesis aparecía correctamente integrado en la pared. Esto no ocurrió así en los implantes de *PVP*, que demostraron un comportamiento



deficiente en relación a la integración tisular en todos los tiempos de estudio. La falta total de integración propició el desarrollo de múltiples adherencias entre la prótesis y la pared muscular, pero al contrario que en los otros dos implantes, el resto de la prótesis tampoco estaba integrada en la mayoría de los casos.

Como se ha comentado anteriormente, el proceso reparativo fue correcto para *Vent* y *Ptx* desde los primeros tiempos, sin embargo, la integración a la propia pared en relación con el peritoneo parietal fue ostensiblemente mejor en *Ptx*, con una perfecta adaptación de la prótesis a la pared, presente ya en el tercer día tras el implante.

Postulamos que este mejor comportamiento se debe al mecanismo diseñado para su implantación. Por un lado, el hecho de que la estructura autoexpansora de PGLA esté dividida en dos hemi-anillos en lugar de ser una estructura circular completa permite doblar la prótesis por la mitad para poder introducirla a través del defecto sin alterar la estructura autoexpansora. Por otro lado, las asas extraíbles permiten traccionar de la prótesis en 4 puntos para asegurar que quede pegada a la pared. El efecto combinado de estas estructuras asegura que una vez introducida en la cavidad abdominal la prótesis quede totalmente desplegada. Es posible que al plegar la prótesis de *Vent* para introducirla a través del defecto herniario, el anillo de posicionamiento se deforme ligeramente y esto contribuya a que no quede tan perfectamente adherida a la pared como *Ptx*.

La mala aplicación a la pared de este tipo de implantes ha sido objeto de la descripción de complicaciones en clínica después de reparar defectos herniarios con *Vent* y *PVP* y sus precursores, aunque la incidencia de complicaciones de las reparaciones con *composites* varía enormemente en las distintas series. [Iversen y cols. \(2010\)](#) tuvieron una tasa de complicaciones de 11,8% en una serie de 152 pacientes con *Ventrallex® Hernia Patch* mientras que [Tinelli y cols. \(2011\)](#) no observaron ninguna complicación en 51 pacientes. [Berrevoet y cols. \(2010\)](#) describieron posiciones anómalas de implantes de *Ventrallex® Hernia Patch*, evaluados con control

laparoscópico. En el caso de este estudio, el fallo de las prótesis se debía a que en ocasiones las propias estructuras anatómicas de la zona (un ligamento redondo muy adiposo o la presencia de irregularidades en la superficie peritoneal) provocaban que la prótesis no quedase completamente extendida y en contacto con el peritoneo parietal.

Otros trabajos también han descrito resultados similares con *Ventralex® Hernia Patch* y *PVP* en cuanto a la incidencia de complicaciones como recidivas, obstrucción intestinal ([Bensaadi y cols. 2014](#)) e incluso un caso de fístula intestinal ([Muysoms y cols. 2010](#)).

Otros autores sin embargo han obtenido una incidencia de recidivas baja (1,7-2%) e incluso ausencia de ellas, aunque cabe destacar que el periodo de seguimiento de estos estudios es muy corto ([Martin y cols. 2008](#), [Vychnevskaja y cols. 2010](#), [Ambe y cols. 2013](#)).

Tras observar el comportamiento deficiente de *PVP* en la interfaz parietal, nos preguntamos si un tiempo de estudio más a largo plazo hubiera permitido observar la aparición de complicaciones mayores y/o recidivas de la hernia en los animales como ocurre en algunos estudios publicados ([Zarmpis y cols. 2015](#)).

El retraso en la cicatrización observado macroscópicamente en los implantes de *PVP* también se objetivó a nivel microscópico con técnicas de inmunohistoquímica. *PVP* tuvo una expresión de colágeno III (elemento fundamental en el proceso de reparación tisular) inferior a los otros dos implantes 2 y 6 semanas post-implante, pero a los 6 meses, de forma paralela a los hallazgos observados macroscópicamente, este marcaje fue similar al de los otros grupos de estudio. En cambio, la expresión de colágeno I evolucionó de forma similar en los tres implantes, siendo menor en el primer tiempo de estudio y aumentando gradualmente con el tiempo.

En los implantes de 2 semanas de *Ptx* y en algunos *Vent* resultó llamativa la intensa reactividad que se produjo en la pared visceral que estaba en contacto directo con la prótesis. Esta irritación se produce por el rozamiento de las vísceras con la superficie de la prótesis, que pasa de ser lisa y homogénea a ser irregular (por su estructura reticular) y rugosa cuando la película o el hidrogel (respectivamente) comienzan a degradarse. La presencia de esta irritación visceral no se correlacionó con una mayor formación adherencial ni con otras complicaciones como la erosión de la pared visceral y la aparición de fístulas y en los estudios a largo plazo se vio que había desaparecido por lo que se considera un hallazgo incidental sin relevancia clínica.

Los implantes tuvieron comportamientos muy distintos a nivel de la interfaz peritoneal.

Varios autores han descrito la estabilización de la formación adherencial entre los 7 y los 14 días post-implante en modelos experimentales ([Baptista y cols. 2000](#), [Felemovicius y cols. 2004](#), [Matthews y cols. 2002](#)) sin embargo esto no se corresponde con nuestros resultados. En los implantes de *Vent* observamos un aumento progresivo del porcentaje de adherencias a lo largo del tiempo, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tampoco lo fueron en el caso de *Ptx*, que fue el único implante que al final del estudio (6 meses) presentó 0% de adherencias.

*PVP* fue el implante con mayor incidencia de formación de adherencias y también el que mayor superficie cubierta por adherencias presentó en todos los tiempos de estudio. En este implante, la formación de adherencias fue aumentando hasta alcanzar su máximo en la 6ª semana post implante y disminuyó a los 6 meses, cuando aún era mayor que en las otras prótesis, pero la diferencia sólo era estadísticamente significativa frente a *Ptx*.

Estos hallazgos se correlacionaron con los estudios llevados a cabo por microscopía electrónica de barrido, en los que quedaban patentes las diferencias en el proceso de mesotelización de los implantes de los distintos grupos. Así, *Ptx* demostró

tener un depósito mesotelial homogéneo y estable, que había tapizado casi por completo la superficie peritoneal del implante ya 2 semanas después de la cirugía, mientras que en *PVP* se observó una mesotelización incompleta.

Desde nuestro punto de vista, el comportamiento de *PVP* en relación al peritoneo visceral está íntimamente relacionado con su comportamiento deficiente a nivel de la pared muscular y del peritoneo parietal. Al no integrarse en el tejido receptor, favoreció por un lado la formación de adherencias entre la prótesis y la pared abdominal, y por otro la formación de seroma entre sus componentes, deformándose y facilitando que el proceso de mesotelización no se produjera adecuadamente.

Un elemento diferencial de *Ptx* frente a los otros dos implantes es el hecho de que la película tenga una superficie mayor que la malla de PE de forma que sobresale unos milímetros por todo el perímetro de la prótesis. Es posible que la presencia de la película en los bordes del implante haya prevenido que las asas intestinales se introdujeran entre la prótesis y la pared abdominal e impidieran su correcta integración. Esta incidencia se observó en sólo 2 de los implantes de *Ptx*, frente a los 5 implantes de *Vent* y a los 9 *PVP*.

Un hallazgo llamativo en este sentido es el hecho de que en los implantes de *Vent* y *Ptx* en los que las adherencias se formaron entre la prótesis y la pared abdominal, éstas persistieron hasta el tiempo de 6 semanas. Al final del estudio solamente persistían en la prótesis *Vent*. Sin embargo, en los casos en los que las adherencias se formaron en la vertiente peritoneal del implante, se pudo observar como con el tiempo habían desaparecido. Atribuimos este fenómeno al hecho de que parte de sus componentes sean biodegradables, de manera que al desaparecer estos, las adherencias se desprenden, como hipotetizaban [Schreinemacher y cols. \(2009\)](#).

En cuanto al neoperitoneo formado, en todos los implantes se observó una reducción de su espesor entre el primer y el último tiempo de estudio. La constitución del neoperitoneo se genera por un mecanismo de remodelación en la vertiente

peritoneal del implante. *Vent* ofreció los mejores resultados en el primer tiempo de estudio, generando un neoperitoneo de un espesor significativamente mayor que *Ptx*, pero su adelgazamiento progresivo a lo largo del tiempo también fue estadísticamente significativo. *Ptx*, sin embargo, desarrolló un neoperitoneo de un espesor inferior a los otros dos implantes, pero éste se mantuvo prácticamente estable en los distintos tiempos de estudio. Consideramos con estos hallazgos que la formación del neoperitoneo independientemente de su espesor, no es un modulador de la génesis adherencial, sino que es el propio mesotelio el que condiciona dicha formación adherencial.

La evaluación de la respuesta inflamatoria desencadenada por los distintos implantes se realizó mediante inmunohistoquímica, empleando un anticuerpo monoclonal específico para macrófagos de conejo (RAM-11).

Los implantes de *Vent* presentaron una reacción macrofágica gradual, mayor en el segundo tiempo de estudio. Este pico coincide con el momento de máxima degradación de uno de sus componentes absorbibles, que no se corresponde con los tiempos de absorción teóricos. Las fibras de PGA, teóricamente biodegradables entre los 90 y los 110 días continúan estando presentes 6 meses después del implante mientras que el anillo de PDS (que debería estar presente hasta el último tiempo de estudio) no es visible después de 6 semanas.

El implante de *PVP* fue el que mayor respuesta macrofágica desencadenó a las 2 semanas y a los 6 meses post-implante. Esto coincide con los tiempos de degradación de sus componentes absorbibles, la barrera química de ORC (degradable a 30 días) que a las 2 semanas presentaba signos evidentes de absorción, aunque aún estaba presente, y los componentes de PDS, absorbibles entre 180 y 210 días según las especificaciones técnicas de la prótesis, pero que a 6 meses aún estaban presentes, aunque presentaban signos evidentes de degradación.

*Ptx* mostró una reacción inflamatoria menor que los otros dos implantes, que además fue mucho más gradual. Aumentó a lo largo del tiempo, coincidiendo con la degradación de las estructuras de PGLA que aún estaban presentes en el sexto mes post-implante, aunque mostraban evidentes signos de degradación.

De acuerdo con hallazgos previos de nuestro grupo ([Pascual y cols. 2012](#)), el componente absorbible de los biomateriales, incrementa inicialmente el proceso inflamatorio. Ello es debido a la degradación progresiva del material extraño, que condiciona una importante reacción por parte de las células defensivas del receptor.

Este estudio tiene varias limitaciones. La primera está relacionada con el modelo animal empleado, que puede no ser del todo representativo de la especie a la que van dirigidos estos implantes, el ser humano, en términos de tamaño y de características de la especie (por ejemplo, el ser humano pasa la mayor parte de su día en bipedestación y el conejo no).

En segundo lugar, hay que tener en cuenta que el defecto empleado es artificial y se crea en una zona de la pared abdominal libre de los obstáculos anatómicos que pueden estar presentes en los pacientes y la implantación se realiza en condiciones óptimas, de manera que las prótesis se adaptan perfectamente a la pared del defecto en cuestión. En la práctica clínica, la situación es más compleja. Tanto en las hernias umbilicales como en las epigástricas existen obstáculos anatómicos como el ligamento redondo o depósitos de tejido adiposo que requieren resección antes de poder colocar la prótesis. Finalmente, teniendo en cuenta que algunos de los materiales absorbibles de los que están compuestos los implantes siguen estando presentes en el último tiempo de estudio, sería necesario realizar un estudio más a largo plazo con el fin de verificar que se completa el proceso de reparación tisular de forma adecuada como sugieren nuestros resultados.

Sin embargo, el estudio ha servido para determinar por qué se producen algunos fallos de los implantes en la práctica clínica y demostrar de forma preclínica el buen

comportamiento observado en la nueva prótesis de Ptx, aunque tendrá que ser objeto de ensayos clínicos para corroborar el buen comportamiento observado en este estudio experimental. En este sentido, actualmente está en curso un ensayo clínico multicéntrico “*A Prospective Study in Patients Undergoing Primary Ventral Hernia Repair Using Parietex® Composite Ventral Patch*” (PANACEA) para la evaluación de Ptx que se inició en mayo de 2013 y ha concluido el periodo de recogida de datos en mayo de 2016 y publicará sus resultados en diciembre de 2016 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01848184?term=parietex&rank=1>).

A modo de resumen hemos constatado una serie de hechos relevantes, principalmente por su trascendencia en el ámbito clínico. Son los siguientes:

- **Abordaje quirúrgico de las hernias ventrales primarias**

El abordaje laparoscópico representa una buena opción terapéutica en pacientes con obesidad y elevado riesgo de desarrollar complicaciones de la herida quirúrgica. Sin embargo, la reparación abierta continúa siendo la técnica de elección para este tipo de defectos por los beneficios que reporta desde el punto de vista técnico (del cirujano) y del paciente. La cirugía abierta no requiere curva de aprendizaje ya que los implantes diseñados para hernia ventral son muy sencillos de aplicar.

- **Caracterización de los materiales**

Gracias a las técnicas de microscopía óptica, y especialmente a las de microscopía electrónica de barrido hemos podido dilucidar la compleja estructura de los diferentes tipos de implantes y evaluar la evolución de sus componentes absorbibles y no absorbibles a lo largo del tiempo. Todos los biomateriales tienen dos componentes claramente diferenciados, uno integrador y otro antiadherente y por lo tanto pueden clasificarse como *composites*, siendo todos ellos portadores de una barrera química.

- **Hallazgos macroscópicos tras el implante**

El desarrollo de seroma es una complicación relativamente frecuente, que retrasa el proceso de reparación del defecto. Es una complicación menor en los implantes de *Vent* y *Ptx*, que se resuelve espontáneamente con el transcurso del tiempo. En el caso de *PVP*, la aparición de seroma condiciona el fallo del implante y en ocasiones incluso compromete su integridad al situarse entre los componentes del biomaterial.

- **Hallazgos laparoscópicos**

En los implantes de *Vent* y *Ptx*, en algunos de los casos en los que las adherencias se formaron en la superficie peritoneal del implante, se redujeron y perdieron consistencia, llegando incluso a desaparecer, a medida que la barrera química se fue degradando y el implante sufrió el proceso de mesotelización. Cuando la adherencia se formó entre la prótesis y la pared abdominal, el biomaterial no fue capaz de eliminarla, interfiriendo ésta su integración en la pared.

*PVP* fue el implante que mayor porcentaje de adherencias presentó en todos los tiempos de estudio, siendo mayoritariamente adherencias de omentum o de omentum y serosa intestinal, de consistencia firme, mantenida o aumentada a lo largo del tiempo.

- **Integración tisular**

La integración tisular de los implantes de *PVP* se vio severamente comprometida por el desarrollo de seromas. Ocurrió lo mismo con el proceso de colagenización, que evidenció un depósito de colágeno III inferior a los otros dos implantes en los dos primeros tiempos de estudio.



El depósito mesotelial a largo plazo fue correcto en todos los *composites*. A corto plazo, el depósito mesotelial fue sensiblemente más homogéneo en los implantes de *Ptx*, lo que se correspondió con una menor formación adherencial. *Ptx* desarrolló un neoperitoneo de menor espesor que las otras dos prótesis, pero este se mantuvo estable, mientras que las otras dos sufrieron una pérdida de espesor considerable a lo largo del tiempo.

- **Respuesta inflamatoria**

Los tres implantes demostraron una reacción macrofágica desigual, pero que coincidió con los tiempos de degradación de sus componentes absorbibles. *PVP* y *Ptx* alcanzaron su máxima expresión macrofágica a los 6 meses post-implante. *Vent* lo hizo de forma más precoz, en la 6ª semana, coincidiendo con el momento de degradación del filamento de PDS y las fibras de PGA.



## 6. CONCLUSIONES



De los resultados obtenidos y respondiendo a las preguntas planteadas en la hipótesis de trabajo, podemos establecer las siguientes conclusiones:

- a) Los implantes de *Ventralex® ST Hernia Patch* y *Parietex® Composite Ventral Patch* tuvieron un buen comportamiento a nivel de la interfaz peritoneal en relación con la génesis adherencial, induciendo la formación precoz de un mesotelio continuo.
- b) En los casos en los que se formaron adherencias, el componente biodegradable del material protésico, ayudo a su desaparición, aunque hubo una persistencia de las mismas especialmente en la periferia del implante.
- c) *Proceed® Ventral Patch* mostró una formación adherencial elevada que se correlacionó con una insuficiente mesotelización del implante y un comportamiento muy deficiente en la interfaz parietal, siendo su integración incompleta incluso en los tiempos largos de estudio.
- d) El implante de *Parietex® Composite Ventral Patch* ofreció mejores resultados que los otros dos implantes estudiados con relación al tejido receptor, induciendo un depósito de fibras de colágeno y matriz extracelular adecuado, que se correlacionó con su integración precoz en la pared y la obliteración completa del defecto, visible ya en los primeros tiempos de estudio.
- e) La reacción inflamatoria desencadenada por los implantes fue correcta y se correlacionó con los tiempos de degradación de los distintos componentes biodegradables, aunque estos no coincidieron con los recogidos en las especificaciones técnicas.

***De los biomateriales analizados podemos afirmar que, Parietex® Composite Ventral Patch es una prótesis compuesta con un excelente comportamiento en las diferentes interfaces estudiadas lo que justifica su recomendación para uso clínico.***



## 7. BIBLIOGRAFÍA





Adekunle S, Pantelides NM, Hall NR, Praseedom R, Malata CM. Indications and outcomes of the components separation technique in the repair of complex abdominal wall hernias: experience from the cambridge plastic surgery department. *Eplasty*. 2013;13:e47.

Alponat A, Lakshminarasappa SR, Teh M, Rajnakova A, Mochhala S, Goh PMY, Chan ST. Effects of Physical Barriers in Prevention of Adhesions: An Incisional Hernia Model in Rats. *J Surg Res*. 1997;68(2):126–32.

Ammaturo C, Bassi G. The ratio between anterior abdominal wall surface/wall defect surface: a new parameter to classify abdominal incisional hernias. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg*. 2005;9(4):316–21.

Ambe P, Meyer A, Köhler L. Repair of small and medium size ventral hernias with a Proceed Ventral Patch: a single center retrospective analysis. *Surg Today*. 2013;43(4):381–5.

Amid PK. Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery. *Hernia*. 1997;1(1):15–21.

Arnaud JP, Hennekinne-Mucci S, Pessaux P, Tuech JJ, Aube C. Ultrasound detection of visceral adhesion after intraperitoneal ventral hernia treatment: a comparative study of protected versus unprotected meshes. *Hernia*. 2003;7(2):85–8.

Arroyo A, García P, Pérez F, Andreu J, Candela F, Calpena R. Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults. *Br J Surg*. 2001;88(10):1321–3.

Askar OM. Surgical anatomy of the aponeurotic expansions of the anterior abdominal wall. *Ann R Coll Surg Engl*. 1977;59(4):313–21.

Askar OM. Aponeurotic hernias. Recent observations upon paraumbilical and epigastric hernias. *Surg Clin North Am*. 1984;64(2):315–33.

Askar OM. Aponeurotic Hernias: Epigastric, Umbilical, Paraumbilical, Hypogastric. In: Bendavid R, Abrahamson J, Arregui ME, Flament JB, Phillips EH, editors. *Abdominal Wall Hernias: Principles and Management* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2001. p. 64–71.

Aslani N, Brown CJ. Does mesh offer an advantage over tissue in the open repair of umbilical hernias? A systematic review and meta-analysis. *Hernia*. 2010;14(5):455–62.

Axer H, Keyserlingk DG, Prescher A. Collagen fibers in linea alba and rectus sheaths. I. General scheme and morphological aspects. *J Surg Res*. 2001;96(1):127–34. (a)

Axer H, Keyserlingk DG v., Prescher A. Collagen Fibers in Linea Alba and Rectus Sheaths II. *J Surg Res*. 2001;96(2):239–45. (b)

Balique JG, Benchetrit S, Bouillot JL, Flament JB, Gouillat C, Jarsaillon P, Lepère M, Manton G, Arnaud JP, Magne E, Brunetti F. Intraperitoneal treatment of incisional and umbilical hernias using an innovative composite mesh: four-year results of a prospective multicenter clinical trial. *Hernia*. 2005;9(1):68–74.

Baptista ML, Bonsack ME, Delaney JP. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh. *Surgery*. 2000;128(1):86–92.

Bellón JM, Contreras LA, Buján J, Jurado F. Effect of phosphatidylcholine on the process of peritoneal adhesion following implantation of a polypropylene mesh prosthesis. *Biomaterials*. 1996;17(14):1369–72. (a)

Bellón JM, Buján J, Contreras LA, Hernando A, Jurado F. Similarity in behavior of polytetrafluoroethylene (ePTFE) prostheses implanted into different interfaces. *J Biomed Mater Res*. 1996;31(1):1–9. (b)

Bellón JM, Contreras LA, Buján J, Carrera-San Martín A. The use of biomaterials in the repair of abdominal wall defects: a comparative study between polypropylene meshes (Marlex) and a new polytetrafluoroethylene prosthesis (Dual Mesh). *J Biomater Appl.* 1997;12(2):121–35. (a)

Bellón JM, Buján J, Manzano L, G<sup>a</sup>-Honduvilla N, Contreras L, Bernardo L, Alvarez-Mon M. Mecanismos celulares moleculares implicados en las fases iniciales del proceso reparativo de heridas quirúrgicas. *Cir Esp* 1997; 61: 319-324.

Bellón JM, Contreras LA, Pascual G, Buján J. Evaluation of the acute scarring response to the implant of different types of biomaterial in the abdominal wall. *J Mater Sci Mater Med.* 2000;11(1):25–9.

Bellón JM, García-Carranza A, Jurado F, García-Honduvilla N, Carrera-San Martín A, Buján J. Peritoneal regeneration after implant of a composite prosthesis in the abdominal wall. *World J Surg.* 2001;25(2):147–52.

Bellón JM, Jurado F, García-Honduvilla N, López R, Carrera-San Martín A, Buján J. The structure of a biomaterial rather than its chemical composition modulates the repair process at the peritoneal level. *Am J Surg.* 2002;184(2):154–9. (a)

Bellón JM, García-Carranza A, Jurado F, García-Honduvilla N, Martín AC-S, Buján J. Evaluation of a new composite prosthesis (PL-PU99) for the repair of abdominal wall defects in terms of behavior at the peritoneal interface. *World J Surg.* 2002;26(6):661–6. (b)

Bellón JM, García-Honduvilla N, López R, Corrales C, Jurado F, Buján J. In vitro mesothelialization of prosthetic materials designed for the repair of abdominal wall defects. *J Mater Sci Mater Med.* 2003;14(4):359–64.

Bellón JM, García-Honduvilla N, Serrano N, Rodríguez M, Pascual G, Buján J. Composite prostheses for the repair of abdominal wall defects: effect of the structure of the adhesion barrier component. *Hernia*. 2005;9(4):338–43. (a)

Bellón JM. Proposal for a new classification of prostheses used in the repair of abdominal wall hernial defects. *Cir Esp*. 2005;78(3):148–51. (b)

Bellón JM, Rodríguez M, García-Honduvilla N, Pascual G, Buján J. Efficiency of 4% icodextrin in preventing adhesions to spiral tacks used to fix intraperitoneal prostheses. *Eur Surg Res*. 2006;38(5):458–63.

Bellón JM, Rodríguez M, García-Honduvilla N, Pascual G, Gómez Gil V, Buján J. Peritoneal Effects of Prosthetic Meshes Used to Repair Abdominal Wall Defects: Monitoring Adhesions by Sequential Laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2007;17(2):160–6. (a)

Bellón JM, Rodríguez M, García-Honduvilla N, Pascual G, Buján J. Partially absorbable meshes for hernia repair offer advantages over nonabsorbable meshes. *Am J Surg*. 2007;194(1):68–74. (b)

Bellón JM, Rodríguez M, Gómez-Gil V, Sotomayor S, Buján J, Pascual G. Postimplant intraperitoneal behavior of collagen-based meshes followed by laparoscopy. *Surg Endosc*. 2012;26(1):27–35.

Bellón JM. Revisión de una clasificación de materiales protésicos destinados a la reparación herniaria: correlación entre estructura y comportamiento en los tejidos receptores. *Rev Hispanoam Hernia*. 2014;2(2):49–57.

Bendavid R. Composite mesh (polypropylene-e-PTFE) in the intraperitoneal position. *Hernia*. 1997;1(1):5–8.

Bendavid R, Abrahamson J, Arregui ME, Flament JB, Phillips EH, editors. Abdominal Wall Hernias [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2001.

Bensaadi H, Paolino L, Valenti A, Polliand C, Barrat C, Champault G. Intraperitoneal tension-free repair of a small midline ventral abdominal wall hernia: randomized study with a mean follow-up of 3 years. *Am Surg*. 2014;80(1):57–65.

Berrevoet F, Bossche BV den, Baerdemaeker L de, Hemptinne B de. Laparoscopic Evaluation Shows Deficiencies in Memory Ring Deployment During Small Ventral Hernia Repair. *World J Surg*. 2010;34(7):1710–5.

Binnebösel M, Rosch R, Junge K, Flanagan TC, Schwab R, Schumpelick V, Klinge U. Biomechanical analyses of overlap and mesh dislocation in an incisional hernia model in vitro. *Surgery*. 2007;142(3):365–71.

Brodbeck WG, Colton E, Anderson JM. Effects of adsorbed heat labile serum proteins and fibrinogen on adhesion and apoptosis of monocytes/macrophages on biomaterials. *J Mater Sci Mater Med*. 2003;14(8):671–5.

Bringman S, Conze J, Cuccurullo D, Deprest J, Junge K, Klosterhalfen B, Parra-Davila E, Ramshaw B, Schumpelick V. Hernia repair: the search for ideal meshes. *Hernia*. 2010;14(1):81–7.

Burger JWA, Luijendijk RW, Hop WCJ, Halm JA, Verdaasdonk EGG, Jeekel J. Long-term Follow-up of a Randomized Controlled Trial of Suture Versus Mesh Repair of Incisional Hernia. *Ann Surg*. 2004;240(4):578–85.

Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1286–92.

Butler CE, Langstein HN, Kronowitz SJ. Pelvic, abdominal, and chest wall reconstruction with AlloDerm in patients at increased risk for mesh-related complications. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(5):1263–75; discussion 1276–7.

Carbonell Tatay, Fernando, Moreno Egea, Alfredo. Eventraciones. Otras hernias de pared y cavidad abdominal. Asociación Española de Cirujanos; 2012.

Chastan P. Tension-free open hernia repair using an innovative self-gripping semi-resorbable mesh. *Hernia*. 2009;13(2):137–42.

Chelala E, Debardemaeker Y, Elias B, Charara F, Dessily M, Allé J-L. Eighty-five redo surgeries after 733 laparoscopic treatments for ventral and incisional hernia: adhesion and recurrence analysis. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg*. 2010;14(2):123–9.

Chevrel JP, Rath AM. Classification of incisional hernias of the abdominal wall. *Hernia*. 4(1):7–11.

Cobb WS, Harris JB, Lokey JS, McGill ES, Klove KL. Incisional herniorrhaphy with intraperitoneal composite mesh: a report of 95 cases. *Am Surg*. 2003;69(9):784–7.

Cumberland VH. A preliminary report on the use of prefabricated nylon weave in the repair of ventral hernia. *Med J Aust*. 1952;1(5):143–4.

DeBord y cols. 1992 incluido en: Bendavid R, Abrahamson J, Arregui ME, Flament JB, Phillips EH, editors. *Abdominal Wall Hernias* New York, NY: Springer New York; 2001: 753-756.

DeBord JR. The historical development of prosthetics in hernia surgery. *Surg Clin North Am*. 1998;78(6):973–1006.

Deeken CR, Matthews BD, Deeken CR, Matthews BD. Characterization of the Mechanical Strength, Resorption Properties, and Histologic Characteristics of a Fully Absorbable

Material (Poly-4-hydroxybutyrate&#x2014; PHASIX Mesh) in a Porcine Model of Hernia Repair. *Int Sch Res Not Int Sch Res Not*. 2013;2013, 2013: e238067.

Deerenberg EB, Harlaar JJ, Steyerberg EW, Lont HE, van Doorn HC, Heisterkamp J, Wijnhoven BPL, Schouten WR, Cense HA, Stockmann HBAC, Berends FJ, Dijkhuizen FP, Dwarkasing RS, Jairam AP, Van Ramshorst GH, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. Small bites versus large bites for closure of abdominal midline incisions (STITCH): a double-blind, multicentree, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10000):1254-60.

De Vries Reilingh TS, van Goor H, Charbon JA, Rosman C, Hesselink EJ, van der Wilt GJ, Bleichrodt RP. Repair of giant midline abdominal wall hernias: “components separation technique” versus prosthetic repair: interim analysis of a randomized controlled trial. *World J Surg*. 2007;31(4):756–63.

Diener MK, Voss S, Jensen K, Büchler MW, Seiler CM. Elective midline laparotomy closure: the INLINE systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2010;251(5):843–56.

Dietz UA, Hamelmann W, Winkler MS, Debus ES, Malafaia O, Czczko NG, Thiede A, Kuhfuss I. An alternative classification of incisional hernias enlisting morphology, body type and risk factors in the assessment of prognosis and tailoring of surgical technique. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2006;60(4):383–8.

Dinsmore RC, Calton WC. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a rabbit model. *Am Surg*. 1999;65(4):383–7.

Dvonch VM, Murphey RJ, Matsuoka J, Grotendorst GR. Changes in growth factor levels in human wound fluid. *Surgery*. 1992;112(1):18–23.

Earle DB, Mark LA. Prosthetic material in inguinal hernia repair: how do I choose? *Surg Clin North Am*. 2008;88(1):179–201.

Earle DB, McLellan JA. Repair of umbilical and epigastric hernias. *Surg Clin North Am*. 2013;93(5):1057–89.

Efthimiou M, Symeonidis D, Koukoulis G, Tepetes K, Zacharoulis D, Tzovaras G. Open inguinal hernia repair with the use of a polyglycolic acid-trimethylene carbonate absorbable mesh: a pilot study. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg*. 2011;15(2):181–4.

Eker HH, Hansson BE, Buunen M, Janssen IM, Pierik RE, Hop WC, Bonjer HJ, Jeekel J, Lange JF. Laparoscopic vs open incisional hernia repair: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2013;148(3):259–63.

Erritzøe-Jervild L, Christoffersen MW, Helgstrand F, Bisgaard T. Long-term complaints after elective repair for small umbilical or epigastric hernias. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg*. 2013 Apr;17(2):211–5. Chastan P. Tension-free open hernia repair using an innovative self-gripping semi-resorbable mesh. *Hernia*. 2008;13(2):137–42.

Escolar García J, Amat Muñoz P, Smith-Agreda JM. Escolar. *Anatomía humana funcional y aplicativa*. 5a ed. Espaxs; 2007.

Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, Martin A, Andres-Lacueva C, Senin U, Guralnik JM. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):439–46.

Felemovicius I, Bonsack ME, Hagerman G, Delaney JP. Prevention of adhesions to polypropylene mesh. *J Am Coll Surg*. 2004;198(4):543–8.

Fischer JP, Basta MN, Mirzabeigi MN, Bauder AR, Fox JP, Drebin JA, Serletti JM, Kovach SJ. A Risk Model and Cost Analysis of Incisional Hernia After Elective, Abdominal Surgery Based Upon 12,373 Cases: The Case for Targeted Prophylactic Intervention. *Ann Surg*. 2015;



Flores V. Embriología humana: bases moleculares y celulares de la histogénesis, la morfogénesis y las alteraciones del desarrollo: orientada a la formación médica. 1a ed. Médica Panamericana; 2015.

Gaertner WB, Bonsack ME, Delaney JP. Visceral adhesions to hernia prostheses. *Hernia*. 2010;14(4):375–81.

García-Moreno F, Rodríguez M, Sotomayor S, Pérez-Köhler B, Bayon Y, Pascual G, Bellón JM. Evaluación preclínica de una nueva prótesis compuesta (Parietex™ Composite Ventral Patch) destinada a la reparación de hernias ventrales. *Rev Hispanoam Hernia*. 2014;2(4):153–60.

García Porrero JA. Anatomía humana. McGraw-Hill - Interamericana; 2005.

Gray H. *Anatomy of the Human Body*. Lea & Febiger; 1918.

Goderich Lalán JM; Pardo Olivares E; Pasto Pomar E. Clasificación de las hernias de la pared abdominal. Consideraciones actuales, 2006. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/uvs/cirured/clasificacion\\_hernias.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/uvs/cirured/clasificacion_hernias.pdf)

Grässel D, Prescher A, Fitzek S, Keyserlingk DGV, Axer H. Anisotropy of human linea alba: a biomechanical study. *J Surg Res*. 2005;124(1):118–25.

Greenawalt KE, Butler TJ, Rowe EA, Finneral AC, Garlick DS, Burns JW. Evaluation of Sepramesh Biosurgical Composite in a Rabbit Hernia Repair Model. *J Surg Res*. 2000;94(2):92–8.

Hanna EM, Byrd JF, Moskowitz M, Mann JWF, Stockamp KT, Patel GN, Beneke MA, Millikan K, Iannitti DA. Outcomes of a prospective multi-center trial of a second-generation composite mesh for open ventral hernia repair. *Hernia*. 2014;18(1):81–9.

Hernández-Gascón B, Peña E, Melero H, Pascual G, Doblaré M, Ginebra MP, Bellón JM, Calvo B. Mechanical behaviour of synthetic surgical meshes: Finite element simulation of the herniated abdominal wall. *Acta Biomater.* 2011;7(11):3905–13.

Israelsson LA, Jonsson T. Overweight and healing of midline incisions: the importance of suture technique. *Eur J Surg Acta Chir.* 1997;163(3):175–80.

Iversen E, Lykke A, Hensler M, Jorgensen LN. Abdominal wall hernia repair with a composite ePTFE/polypropylene mesh: clinical outcome and quality of life in 152 patients. *Hernia.* 2010;14(6):555–60.

Jacob BP, Hogle NJ, Durak E, Kim T, Fowler DL. Tissue ingrowth and bowel adhesion formation in an animal comparative study: polypropylene versus Proceed versus Parietex Composite. *Surg Endosc.* 2007;21(4):629–33.

Jayanth ST, Pulimood A, Abraham D, Rajaram A, Paul MJ, Nair A. A randomized controlled experimental study comparing chitosan coated polypropylene mesh and Proceed™ mesh for abdominal wall defect closure. *Ann Med Surg.* 2015;4(4):388–94.

Jackson OJ, Moglen LH. Umbilical Hernia — A Retrospective Study. *Calif Med.* 1970;113(4):8–11.

Jenkins SD, Klammer TW, Parteka JJ, Condon RE. A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. *Surgery.* 1983;94(2):392–8.

Jenkins ED, Melman L, Frisella MM, Deeken CR, Matthews BD. Evaluation of acute fixation strength of absorbable and nonabsorbable barrier coated mesh secured with fibrin sealant. *Hernia.* 2010;14(5):505–9.

Junge K, Rosch R, Krones CJ, Klinge U, Mertens PR, Lynen P, Schumpelick V, Klosterhalfen B. Influence of polyglycaprone 25 (Monocryl) supplementation on the biocompatibility of a polypropylene mesh for hernia repair. *Hernia.* 2005;9(3):212–7.

Junge K, Binnebösel M, Trotha KT von, Rosch R, Klinge U, Neumann UP, Lynen Jansen P. Mesh biocompatibility: effects of cellular inflammation and tissue remodelling. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir.* 2012;397(2):255–70.

Kayaoglu HA, Ozkan N, Hazinedaroglu SM, Ersoy OF, Erkek AB, Koseoglu RD. Comparison of adhesive properties of five different prosthetic materials used in hernioplasty. *J Investig Surg.* 2005;18(2):89–95.

Kingsnorth AN. Management of abdominal hernias. Springer Verlag. 3rd ed. Arnold; 2003.

Klinge U, Klosterhalfen B, Birkenhauer V, Junge K, Conze J, Schumpelick V. Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model. *J Surg Res.* 2002;103(2):208–14.

Klosterhalfen B, Junge K, Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert Rev Med Devices.* 2005;2(1):103–17.

Konerding MA, Chantereau P, Delventhal V, Holste J-L, Ackermann M. Biomechanical and histological evaluation of abdominal wall compliance with intraperitoneal onlay mesh implants in rabbits: A comparison of six different state-of-the-art meshes. *Med Eng Phys.* 2012;34(7):806–16.

Korenkov M, Paul A, Sauerland S, Neugebauer E, Arndt M, Chevrel JP, Corcione F, Fingerhut A, Flament JB, Kux M, Matzinger A, Myrvold HE, Rath AM, Simmermacher RK. Classification and surgical treatment of incisional hernia. Results of an experts' meeting. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir.* 2001;386(1):65–73.

Lambrecht J. Overlap-coefficient for the relationship between mesh size and defect size in laparoscopic ventral hernia surgery. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg.* 2011;15(4):473–4.

Lambrecht JR, Vaktskjold A, Trondsen E, Øyen OM, Reiertsen O. Laparoscopic ventral hernia repair: outcomes in primary versus incisional hernias: no effect of defect closure. *Hernia*. 2015;19(3):479–86.

Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía humana. Editorial Médica Panamericana. 4ª ed. Vol. 2.; 2004.

LeBlanc KA, Booth WV. Laparoscopic repair of incisional abdominal hernias using expanded polytetrafluoroethylene: preliminary findings. *Surg Laparosc Endosc*. 1993;3(1):39–41

Lee J, Mabardy A, Kermani R, Lopez M, Pecquex N, McCluney A. LAparoscopic vs open ventral hernia repair in the era of obesity. *JAMA Surg*. 2013 1;148(8):723–6.

Lermite E, Pessaux P, Tuech JJ, Aubé C, Arnaud JP. Adhérences viscérales après cure d'événtration par plaque intrapéritonéale: étude monocentrique comparant un renfort conventionnel (Mersilène®) à un renfort composite (Parietex®). *Ann Chir*. 2004;129(9):513–7.

Liang MK, Berger RL, Li LT, Davila JA, Hicks SC, Kao LS. Outcomes of laparoscopic vs open repair of primary ventral hernias. *JAMA Surg*. 2013;148(11):1043–8.

Luijendijk RW, Hop WC, van den Tol MP, de Lange DC, Braaksma MM, IJzermans JN, Boelhouwer RU, de Vries BC, Salu MK, Wereldsma JC, Bruijninx CM, Jeekel J. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. *N Engl J Med*. 2000;343(6):392–8.

Lucas PA, Warejcka DJ, Zhang LM, Newman WH, Young HE. Effect of rat mesenchymal stem cells on development of abdominal adhesions after surgery. *J Surg Res*. 1996;62(2):229–32.

Martin DF, Williams RF, Mulrooney T, Voeller GR. Ventralex mesh in umbilical/epigastric hernia repairs: clinical outcomes and complications. *Hernia*. 2008;12(4):379–83.

Mason RJ, Moazzez A, Moroney JR, Katkhouda N. Laparoscopic vs Open Appendectomy in Obese Patients: Outcomes Using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *J Am Coll Surg*. 2012;215(1):88–99.

Matthews BD, Pratt BL, Backus CL, Kercher KW, Heniford BT. Comparison of adhesion formation to intra-abdominal mesh after laparoscopic adhesiolysis in the New Zealand White rabbit. *Am Surg*. 2002;68(11):936–940.

Matthews BD, Mostafa G, Carbonell AM, Joels CS, Kercher KW, Austin C, Norton HJ, Heniford BT. Evaluation of adhesion formation and host tissue response to intra-abdominal polytetrafluoroethylene mesh and composite prosthetic mesh. *J Surg Res*. 2005;123(2):227–34.

McGinty JJ, Hogle NJ, McCarthy H, Fowler DL. A comparative study of adhesion formation and abdominal wall ingrowth after laparoscopic ventral hernia repair in a porcine model using multiple types of mesh. *Surg Endosc*. 2005;19(6):786–90.

Mayo WJ. IV. Remarks on the Radical Cure of Hernia. *Ann Surg*. 1899;29(1):51–61.

Miserez M, Alexandre JH, Campanelli G, Corcione F, Cuccurullo D, Pascual MH, Hoferlin A, Kingsnorth AN, Mandala V, Palot JP, Schumpelick V, Simmermacher RK, Stoppa R, Flament JB. The European hernia society groin hernia classification: simple and easy to remember. *Hernia*. 2007;11(2):113–6.

Moreno-Egea A, Bustos JAC, Girela E, Aguayo-Albasini JL. Long-term results of laparoscopic repair of incisional hernias using an intraperitoneal composite mesh. *Surg Endosc*. 2010;24(2):359–65.

Morgan WW, White JJ, Stumbaugh S, Haller JA. Prophylactic umbilical hernia repair in childhood to prevent adult incarceration. *Surg Clin North Am*. 1970;50(4):839–45.

Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F, Campanelli G, Champault GG, Chelala E. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia*. 2009;13(4):407–14.

Muysoms FE, Bontinck J, Pletinckx P. Complications of mesh devices for intraperitoneal umbilical hernia repair: a word of caution. *Hernia*. 2010;15(4):463–8.

Muysoms FE, Bontinck J, Pletinckx P. Complications of mesh devices for intraperitoneal umbilical hernia repair: a word of caution. *Hernia*. 2011;15(4):463–8.

Naim JO, Pulley D, Scanlan K, Hinshaw JR, Lanzafame RJ. Reduction of postoperative adhesions to Marlex mesh using experimental adhesion barriers in rats. *J Laparoendosc Surg*. 1993;3(2):187–90.

Novitsky YW, Harrell AG, Cristiano JA, Paton BL, Norton HJ, Peindl RD, Kercher KW, Heniford BT. Comparative evaluation of adhesion formation, strength of ingrowth, and textile properties of prosthetic meshes after long-term intra-abdominal implantation in a rabbit. *J Surg Res*. 2007;140(1):6–11.

Özdemir-van Brunschot DMD, van Laarhoven KCJHM, Scheffer G-J, Pouwels S, Wever KE, Warlé MC. What is the evidence for the use of low-pressure pneumoperitoneum? A systematic review. *Surg Endosc*. 2016;30(5):2049–65.

Ozmen MM, Aslar AK, Terzi MC, Albayrak L, Berberoğlu M. Prevention of adhesions by bioresorbable tissue barrier following laparoscopic intraabdominal mesh insertion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2002;12(5):342–6.

Pascual G, Rodríguez M, Gomez-Gil V, García-Honduvilla N, Buján J, Bellón JM. Early tissue incorporation and collagen deposition in lightweight polypropylene meshes: bioassay in an experimental model of ventral hernia. *Surgery*. 2008;144(3):427–35.

Pascual G, Sotomayor S, Rodríguez M, Pérez-Köhler B, Bellón JM. Repair of Abdominal Wall Defects with Biodegradable Laminar Prostheses: Polymeric or Biological? *PLOS ONE*. 2012;7(12): e52628.

Patton JH, Berry S, Kralovich KA. Use of human acellular dermal matrix in complex and contaminated abdominal wall reconstructions. *Am J Surg*. 2007;193(3):360–3.

Paul A, Korenkov M, Peters S, Köhler L, Fischer S, Troidl H. Unacceptable results of the Mayo procedure for repair of abdominal incisional hernias. *Eur J Surg Acta Chir*. 1998;164(5):361–7.

Ponka, JL. *Hernias of the Abdominal Wall*. WB Saunders; 1980.

Ponten JEH, Leenders BJM, Charbon JA, Lettinga-van de Poll T, Heemskerk J, Martijnse IS, Konsten JL, Nienhuijs SW. Mesh Or Patch for Hernia on Epigastric and Umbilical Sites (MORPHEUS trial): study protocol for a multi-centre patient blinded randomized controlled trial. *BMC Surg*. 2014; 14:33.

Ramirez OM, Ruas E, Dellon AL. “Components separation” method for closure of abdominal-wall defects: an anatomic and clinical study. *Plast Reconstr Surg*. 1990;86(3):519–26.

Rastegarpour A, Cheung M, Vardhan M, Ibrahim MM, Butler CE, Levinson H. Surgical mesh for ventral incisional hernia repairs: Understanding mesh design. *Plast Surg Oakv Ont*. 2016;24(1):41–50.

Rath AM, Attali P, Dumas JL, Goldlust D, Zhang J, Chevrel JP. The abdominal linea alba: an anatomo-radiologic and biomechanical study. *Surg Radiol Anat*. 1996;18(4):281-8.

Rodríguez M, Pascual G, Sotomayor S, Pérez-Köhler B, Cifuentes A, Bellón JM. Chemical adhesion barriers: do they affect the intraperitoneal behavior of a composite mesh? *J Investig Surg*. 2011;24(3):115–22.

Saavedra-Perez D, Benarroch G, Vidal O, Garcia-Valdecasas JC. [Giant abdominal pseudocyst: a rare complication of incisional hernia repair with mesh]. *Cir Esp*. 2014;92(4):283.

Scales JT. Discussion on Metals and Synthetic Materials in Relation to Tissues. *Proc R Soc Med*. 1953;46(8):641–52.

Schachtrupp A, Klinge U, Junge K, Rosch R, Bhardwaj RS, Schumpelick V. Individual inflammatory response of human blood monocytes to mesh biomaterials. *Br J Surg*. 2003;90(1):114–20.

Schein M, Wittmann DH, Aprahamian CC, Condon RE. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg*. 1995;180(6):745–53.

Schumpelick V., von Lloyd G, Nyhus M. *Hernien*. Georg Thieme Verlag; 2000.

Simmermacher RK, van der Lei B, Schakenraad JM, Bleichrodt RP. Improved tissue ingrowth and anchorage of expanded polytetrafluoroethylene by perforation: an experimental study in the rat. *Biomaterials*. 1991;12(1):22–4.

Schreinemacher MHF, Emans PJ, Gijbels MJJ, Greve J-WM, Beets GL, Bouvy ND. Degradation of mesh coatings and intraperitoneal adhesion formation in an experimental model. *Br J Surg*. 2009;96(3):305–13.

Sikkink CJJM, de Man B, Bleichrodt RP, van Goor H. Auto-cross-linked hyaluronic acid gel does not reduce intra-abdominal adhesions or abscess formation in a rat model of peritonitis. *J Surg Res*. 2006;136(2):255–9.



Symeonidis D, Efthimiou M, Koukoulis G, Athanasiou E, Mamaloudis I, Tzovaras G. Open inguinal hernia repair with the use of polyglycolic acid/trimethylene carbonate absorbable mesh: a critical update of the long-term results. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg.* 2013;17(1):85–7.

Szabo A, Haj M, Waxsman I, Eitan A. Evaluation of seprafilm and amniotic membrane as adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal wall hernia in rats. *Eur Surg.* 2000;32(2):125–8.

Tinelli A, Malvasi A, Manca C, Alemanno G, Bettocchi S, Benhidjeb T. Post-laparoscopic mesh in post-menopausal umbilical hernia repair: a case series. *Minim Invasive Ther Allied Technol MITAT Off J Soc Minim Invasive Ther.* 2011;20(5):290–5.

Tobler WD, Itani KMF. Current Status and Challenges of Laparoscopy in Ventral Hernia Repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016;26(4):281–9.

Usher FC, Gannon, JP. Marlex mesh, a new plastic mesh for replacing tissue defects: I. experimental studies. *Arch Surg.* 1959;78(1):131–7.

Van Geffen HJAA, Simmermacher RKJ, van Vroonhoven TJMV, van der Werken C. Surgical treatment of large contaminated abdominal wall defects. *J Am Coll Surg.* 2005;201(2):206–12.

Varela JE, Hinojosa MW, Nguyen NT. Laparoscopy should be the approach of choice for acute appendicitis in the morbidly obese. *Am J Surg.* 2008;196(2):218–22.

Vychnevskaja K, Mucci-Hennekinne S, Casa C, Brachet D, Meunier K, Briennon X, Hamy A, Arnaud JP. Intraperitoneal mesh repair of small ventral abdominal wall hernias with a Ventralex hernia patch. *Dig Surg.* 2010;27(5):433–5.

Wahl SM, Wong H, McCartney-Francis N. Role of growth factors in inflammation and repair. *J Cell Biochem.* 1989;40(2):193–9.

Walker AP, Henderson J, Condon RE. Double-layer prostheses for repair of abdominal wall defects in a rabbit model. *J Surg Res*, 1993; 55: 27-32.

Wassenberg D, Zarnpis N, Seip N, Ambe PC. Closure of small and medium size umbilical hernias with the Proceed Ventral Patch in obese patients: a single center experience. *SpringerPlus* [Internet]. 2014;24;3.

Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*. 2008;29(20):2941–53.

Zarnpis N, Wassenberg D, Ambe PC. Repair of Small and Medium Size Umbilical Hernias with the “Proceed Ventral Patch” in the Preperitoneal Position. *Am Surg*. 2015;81(11):1144–8.

Zimmerman LM. The use of prosthetic materials in the repair of hernias. *Surg Clin North Am* 1968;48:143.

## 8. ANEXOS



El presente trabajo doctoral ha podido ser realizado gracias a las siguientes financiaciones:

- Artículo 83. *Host tissue response and peritoneal behavior of composite materials used to repair umbilical hernias followed by sequential laparoscopy*. Covidien, Sofradim Production (Trévoux, Francia).
- Ayuda FPI UAH para la formación de personal investigador (2015-2016).

Gracias a estas ayudas hemos podido publicar dos trabajos en revistas científicas de alto factor de impacto:

- García-Moreno F, Sotomayor S, Pérez-López P, Pérez-Köhler B, Bayon Y, Pascual G, Bellón JM. Intraperitoneal behaviour of a new composite mesh (Parietex™ Composite Ventral Patch) designed for umbilical or epigastric hernia repair. *Surg Endosc*. 2014; 28(12):3479–88.
- García-Moreno F, Pérez-López P, Sotomayor S, Pérez-Köhler B, Bayon Y, Pascual G, Bellón JM. Comparing the host tissue response and peritoneal behavior of composite meshes used for ventral hernia repair. *J Surg Res*. 2015; 193(1):470–82.



# Intraperitoneal behaviour of a new composite mesh (Parietex<sup>TM</sup> Composite Ventral Patch) designed for umbilical or epigastric hernia repair

F. García-Moreno · S. Sotomayor · P. Pérez-López ·  
B. Pérez-Köhler · Y. Bayon · G. Pascual ·  
J. M. Bellón

Received: 27 October 2013 / Accepted: 15 May 2014 / Published online: 27 June 2014  
© Springer Science+Business Media New York 2014

## Abstract

**Introduction** The most common treatment option for ventral and umbilical hernias is the implant of a prosthetic mesh. This study compares the behaviour of a new mesh, Parietex<sup>TM</sup> Composite Ventral Patch (*Ptx*), with two commercially available meshes, Ventralex<sup>TM</sup> ST Hernia Patch and Proceed<sup>TM</sup> Ventral Patch.

**Materials and methods** The following meshes were tested in a umbilical-hernia repair model using 54 rabbits: Ventralex<sup>TM</sup> ST Hernia Patch (*Vent*) (Bard Davol Inc., USA); Proceed<sup>TM</sup> Ventral Patch (*PVP*) (Ethicon, USA) and *Ptx* (Covidien, Sofradim, France) ( $n = 18$  each). At 3, 7 and 14 days postimplantation, peritoneal behaviour and adhesion formation were assessed by sequential laparoscopy. Adhesions were scored for consistency and quantified by image analysis. The animals were euthanized at 2

( $n = 27$ ) and 6 weeks ( $n = 27$ ) postsurgery. Mesothelial cover of meshes and tissue ingrowth were determined by scanning and light microscopy.

**Results** Seroma was observed in 1/18 *Vent*, 7/18 *PVP* and 4/18 *Ptx*, mainly between the implant and subcutaneous tissue. Firm omental adhesions between the mesh and parietal peritoneum were noted in 2/9 *Vent*, 6/9 *PVP* and 3/9 *Ptx* at 2 weeks and in 3/9 *Vent*, 5/9 *PVP* and 1/9 *Ptx* at 6 weeks. Three (out of 9) encapsulated *PVP* implants showed “tissue-integrated” adhesions affecting the intestinal loops. No differences between implants were detected in the surface area occupied by adhesions at 2 weeks, though at 6 weeks, percentages were significantly higher ( $p < 0.01$ ; Mann–Whitney *U* test) for *PVP* compared to *Ptx* or *Vent*. At this time point, *Ptx* and *Vent* showed good host tissue incorporation and optimal mesothelialization.

**Conclusions** The *PVP* implants showed greater adhesion formation than the other materials. Postimplantation behaviour was comparable for *Ptx* and *Vent* including scarce adhesion formation and optimal mesothelialization. Regarding tissue integration, *Ptx* showed greater long-term collagenization of the neoformed tissue.

F. García-Moreno · P. Pérez-López · B. Pérez-Köhler ·  
J. M. Bellón (✉)

Department of Surgery, Medical and Social Sciences, Faculty of  
Medicine, University of Alcalá, Ctra. Madrid-Barcelona, Km  
33,600, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, Spain  
e-mail: juanm.bellon@uah.es

S. Sotomayor · G. Pascual

Department of Medicine and Medical Specialties, Faculty of  
Medicine and Health Sciences, University of Alcalá,  
Alcalá de Henares, Spain

S. Sotomayor · P. Pérez-López · B. Pérez-Köhler · G. Pascual ·  
J. M. Bellón

Networking Research Centre on Bioengineering, Biomaterials  
and Nanomedicine (CIBER-BBN), Madrid, Spain

Y. Bayon

Covidien – Sofradim Production, 116 Avenue du Formans,  
01600 Trévoux, France

**Keywords** Umbilical hernia · Epigastric hernia · Mesh  
repair · Polypropylene · Abdominal wall repair

Umbilical hernia is the second most frequent primary hernial defect (6–14 % of cases) to affect the abdominal wall [1]. Although less often observed, epigastric hernia accounts for 1.6–3.6 % of all hernia surgical repairs [2]. Despite the possibility of a laparoscopic approach to hernia repair, conventional open surgery to implant a prosthetic material continues to be the most common option for the repair of both umbilical and epigastric hernias [3].

Conventional repair techniques involving simple suture closure or the Mayo procedure for umbilical hernia have been attributed a recurrence rate of 10–30 % [3, 4]. As the case for inguinal hernia, the introduction of the tension-free procedure [5] has reduced the incidence of hernia recurrence to around 1–2 % [6–8].

The materials used for tension-free hernia repair have been subjected to constant development, evolving over time from the conventional polypropylene meshes in the shape of an “H” [9] or in the form of a “plug” [10], to today’s new designs created specifically for intraperitoneal placement. These new implants have two important objectives. The first one is that the peritoneal mesh surface should induce the deposition of a smooth mesothelial layer and thus minimize visceral tissue attachments to the mesh; for this purpose, these implants have a barrier to isolate the viscera from the herniated abdominal wall site. The second objective is that, upon placement, the prosthetic patch should adequately unfold to the body wall; this depends on the successful deployment and fixation of the mesh. Currently available meshes, although not technically demanding for the surgeon to implant, may lead to complications arising from the fact that their entire surface area does not make intimate contact with the parietal peritoneum.

The present study was designed to assess the performance of a new prosthetic mesh (Parietex<sup>TM</sup> Composite Ventral Patch; Covidien) developed for optimal intraperitoneal placement to treat small ventral defects, i.e., mainly umbilical and epigastric hernias. Postimplantation behaviour was laparoscopically monitored and this behaviour compared with that of two meshes used in current clinical practice.

## Materials and methods

### Experimental animals

Fifty-four male New Zealand white rabbits of mean weight 3,000 g were housed and handled during the entire study period in accordance with the recommendations detailed in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the National and European Institutes of Health (Spanish law 32/2007, Spanish Royal Decree 1201/2005, European Directive 2010/63/UE and European Convention of the Council of Europe ETS123). All procedures were performed at the Animal Research Center of the Alcalá University. The study protocol was approved by the University’s Committee on the Ethics of Animal Experiments (CEI2011021) in September 2012.

To minimize pain, animals were administered 0.05 mg/kg buprenorphine sc (Buprecare<sup>®</sup>, Divasa Farmavic,

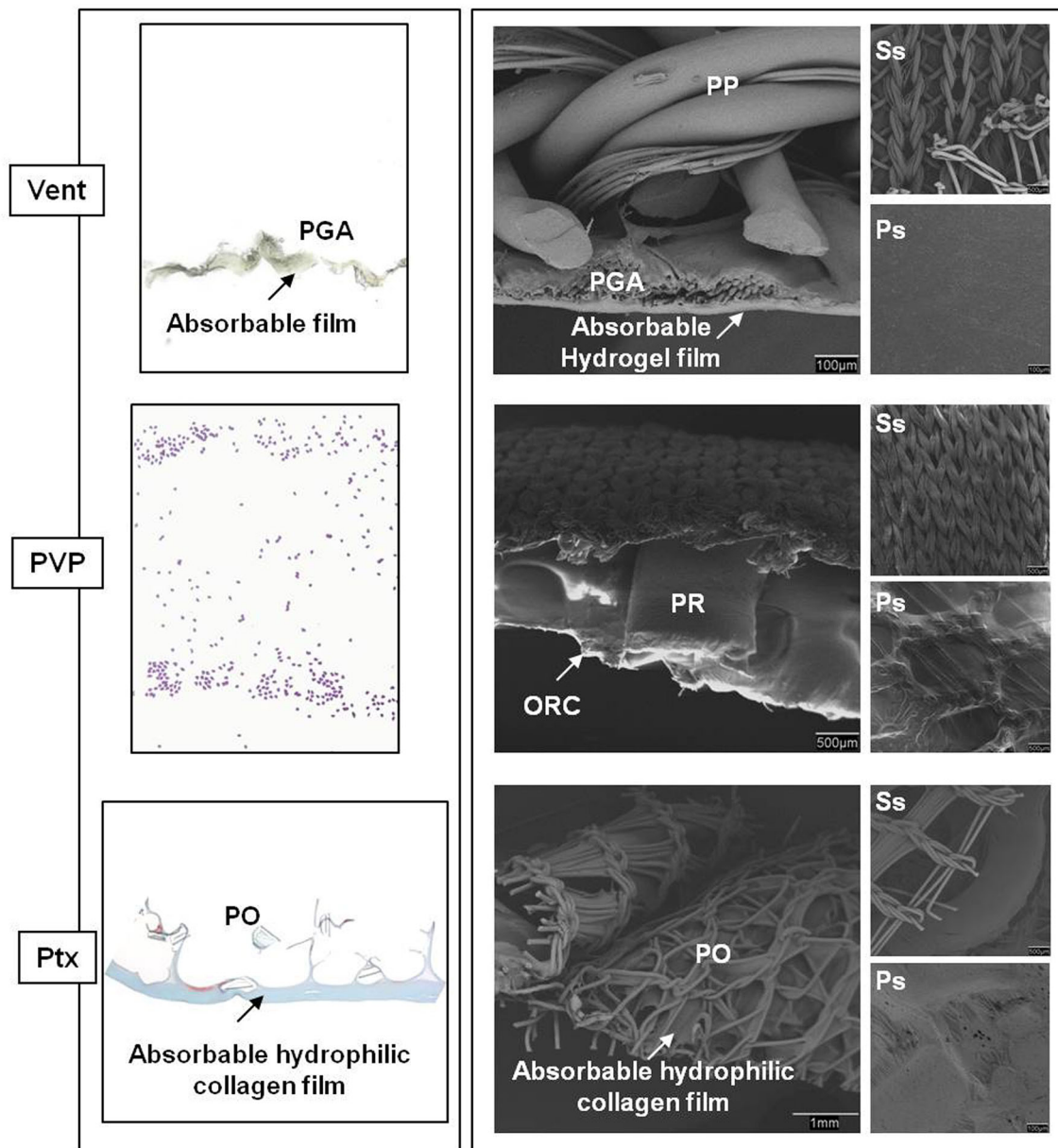
Barcelona, Spain) 1 h before and 3 days after the surgical procedure. Anaesthesia was induced with a mixture of ketamine hydrochloride (Ketolar<sup>®</sup>, Parke-Davis, Spain) (70 mg/kg), diazepam (Valium<sup>®</sup>, Roche, Spain) (1.5 mg/kg); and chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>, Rhone-Poulenc, Spain) (1.5 mg/kg) administered intramuscularly.

### Biomaterials

The following prosthetic materials were used (see Fig. 1):

- *Ventrex<sup>TM</sup> ST Hernia Patch* (Bard Davol Inc., USA). The Ventrex<sup>TM</sup> ST Hernia Patch (*Vent*) is 4.3 cm in diameter and is composed of polypropylene monofilament and absorbable polyglycolic acid (PGA) fibres. The mesh is coated on its PGA surface with an absorbable, chemically modified hydrogel containing sodium hyaluronate, carboxymethylcellulose and polyethylene glycol, based on the technology used in Seprafilm<sup>®</sup>. For placement, the patch has two main features: a fully absorbable (polydioxanone) Sorba-Flex<sup>TM</sup> Memory Technology ring, which makes the patch “spring open” when deployed, and two straps used to secure the position and suture the mesh to the margins of the defect.
- *Proceed<sup>TM</sup> Ventral Patch* (Ethicon Johnson & Johnson, Somerville, NJ, USA). The proceed ventral patch (*PVP*) is 4.3 cm in diameter and is a flexible mesh made of multiple layers of absorbable and non-absorbable materials, laminated together with an absorbable polydioxanone polymer to form a large pore monofilament mesh. Its peritoneal surface is coated with oxidized regenerated cellulose. The parietal side of the patch has a polydioxanone polymer reinforcement film and positioning ring, which provide memory to the patch to assist its deployment in the intraperitoneal cavity. This mesh also has two straps to help deploy the mesh and to position and fix it to the margins of the defect.
- *Parietex<sup>TM</sup> Composite Ventral Patch* (Covidien Sofradim Production, Trévoux, France). The Parietex<sup>TM</sup> Composite Ventral Patch (*Ptx*) is 4.6 cm in diameter and is a dual facing mesh composed of a nonabsorbable, 3D monofilament polyester material coated with a resorbable hydrophilic collagen film, based on Parietex<sup>TM</sup> Composite technology. Instead of straps, the patch has a fixation system composed of four flaps comprised of a monofilament polyester material. Two removable handles complete the device. This fixation system and the 3D reinforcement material are assembled with absorbable poly(glycolide-co-L-lactide) (PGLA) expanders (‘ring’). This system facilitates the placement and fixation of the mesh.





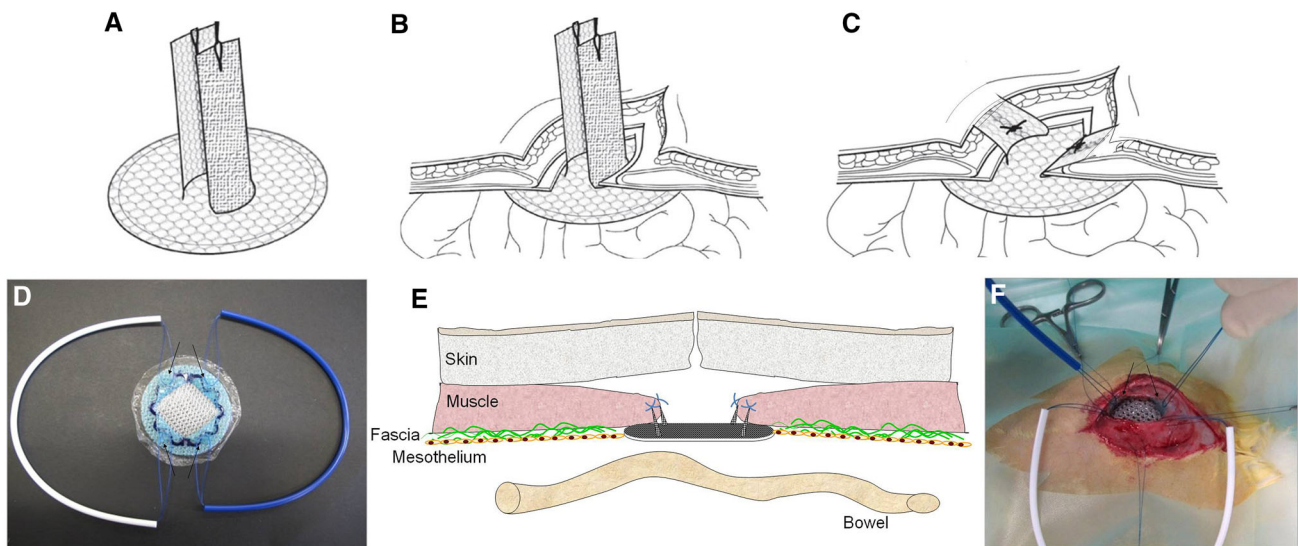
**Fig. 1** Masson's trichrome staining (*left*) and SEM images (*right panel*) of the composite materials before implantation. Polypropylene (PP), polyglycolic acid (PGA), positioning ring (PR), oxidized

regenerated cellulose (ORC), polyester (PO), subcutaneous side (Ss), peritoneal side (Ps)

### Surgical technique

Using sterile surgical techniques, a 3-cm-long skin incision was made over the ventral abdomen midline of each animal. Then, using a custom made surgical 1.5-cm-diameter hole punch device, constant sized (1.5 cm diameter) defects, one per animal, were created through all the layers of the abdominal wall (fascia, muscle and parietal peritoneum). The different meshes were deployed through each defect and placed in contact with the bowel loops (Fig. 2E). Before placement, each mesh has to be hydrated

by soaking for 5–10 s in 0.9 % NaCl solution. When implanting the *Vent* and *PVP* meshes, the straps emerging from the patch were cut and sutured to the wall of the defect by the placement of four polypropylene stitches (Fig. 2A–C). To fix the *Ptx* mesh, the two long fixing loops (handles) were used to pull two pairs of triangular flaps attached to the mesh through the defect (Fig. 2D, F). This causes the mesh to expand and position itself flush against the parietal peritoneum inside the peritoneal cavity. Following this traction, the four emerging flaps were fixed to the fascial margin of the defect by placing a polypropylene



**Fig. 2** Deployment and fixation of *Vent* and *PVP* (A–C). *Ptx* view with the two positioning handles attached to four flaps comprised of polyester monofilament (D). Diagram showing the 4 suture fixation

points of *Ptx* (E). Illustration of the fixation of the *Ptx* patch to the abdominal wall in the umbilical-hernia rabbit model. Note how the triangular flaps are sutured to the abdominal wall (F)

stitch at the tip of each triangle (see Fig. 2 for illustrations of the different implantation techniques). Once the different implants had been fixed, the skin was closed by polypropylene suture.

On post-operative days 3, 7, and 14, each animal was anaesthetized and examined laparoscopically to quantify adhesions between the visceral peritoneum and the implants and to assess the implant behaviour at the parietal peritoneum interface. Laparoscopy was performed introducing a Storz 3 mm, 0° laparoscope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) into the peritoneal cavity through a metal trocar (Karl Storz, Tuttlingen, Germany). Access was gained through the linea Alba 1 cm from the lower limit of the laparotomy. The pneumoperitoneum was achieved by inflating CO<sub>2</sub> at a maximum pressure of 8 mmHg. When the examination was completed, the laparoscopy equipment was removed and the skin closed. Observations were photographed and video recorded for subsequent review.

The surface areas of the meshes covered with adhesions were measured at each follow-up time. This was done by tracing the outlines of the adhesions on transparent polyethylene templates of the same size as the implants using the photographs taken during the laparoscopic study. At the end of the implant period (2 or 6 weeks), the outlines of the real adhesion zones were traced on the templates. The surface areas covered by adhesions could then be determined by computerized image analysis, using image analysis software (Image J. NIH; <http://www.rsweb.nih.gov/ij/>).

Results are expressed as the percentage of implant covered by adhesions, ranging from 0 to 100 % (no adhesions to completely covered). The intraabdominal structure involved,

omentum or intestine, location of adhesions and surface appearance of the implant were noted.

Adhesions were classified according to their consistency as: a) loose, transparent and easily dissected; b) firm, whitish in colour and more difficult to dissect; or c) integrated within the prosthesis/visceral peritoneum interface and difficult to dissect away from the biomaterial and intestinal serosa [11].

All surgical procedures were conducted by the same surgeons (JMB & FGM) in a randomized fashion. The observer was blinded to the material under laparoscopic evaluation.

### Experimental design

Three study groups of 18 animals each were established according to the implant received by the 54 animals: *PVP*, *Vent* and *Ptx*.

The animals were euthanized using a CO<sub>2</sub> chamber at 2 ( $n = 27$ ) and 6 weeks ( $n = 27$ ) postimplant. Implantation sites were collected to examine tissue behaviour by light (LM) and scanning electron microscopy (SEM).

### Morphological studies

For light microscopy, specimens were fixed in F13 solution (60 % ethanol, 20 % methanol, 7 % polyethylene glycol, 13 % distilled water), embedded in paraffin, sliced into 5- $\mu$ m-thick sections, and stained with Masson's trichrome (Goldner–Gabe) stain.

**Table 1** Implant surface occupied by adhesions, intraabdominal structures involved and adhesion consistencies

Surface covered by adhesion						
	<i>N</i>	% Adhesions	Animals with adhesions	Structures involved	Adhesions grade	
Ventralex™ ST Composite Ventral Patch						
2 weeks	9	2.69 ± 1.49	3/9	Omentum	Loose 1/3 Firm 2/3	
6 weeks	9	4.28 ± 2.43	3/9	Omentum	Firm	
Proceed™ Ventral Patch						
2 weeks	9	9.05 ± 3.29	6/9	Omentum	Firm	
6 weeks	9	43.48 ± 14.34**	8/9	Omentum 5/9 and intestinal loops 3/9	Firm 5/8 Firm and integrated 3/8	
Parietex™ Composite Ventral Patch						
2 weeks	9	2.24 ± 1.26	3/9	Omentum	Firm	
6 weeks	9	2.45 ± 1.50	3/9	Omentum	Loose 2/3 Firm 1/3	

Percentage values are the mean ± SEM

\*\*  $p < 0.01$  versus *Vent* and *Ptx* at 6 weeks

Specimens for SEM were fixed in 3 % glutaraldehyde, placed in Millonig buffer (pH 7.3) and dehydrated in a graded series of ethanol. Critical point was reached in an E-3000 Polaron (Polaron Ltd., England) with carbon dioxide. After metalizing with gold palladium, specimens were examined under a Zeiss scanning electron microscope (DSM-950) (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany).

#### Statistical analysis

Adhesions expressed as percentages of implant covered for the different study groups (means ± SE of the means) were compared using the Mann–Whitney *U* test. All statistical tests were performed using the GraphPad Prism 5 computer package for Windows. Significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

### Macroscopic observations

No animal showed the presence of hernia, fistula, infection, nor signs of implant rejection during the post-operative period. Three animals lost to anaesthetic causes were replaced.

Subcutaneous seroma was observed in 1/18 *Vent*, 7/18 *PVP* and 4/18 *Ptx* implants. At 6 weeks, three of nine *PVP* meshes had become encapsulated in the host tissue with pockets of seroma detected within the biomaterial.

At both 2 and 6 weeks postimplantation, the anchorage site of the different materials in the fascia generally showed good tissue scarring, the defect being practically closed at this last time point.

### Sequential laparoscopy

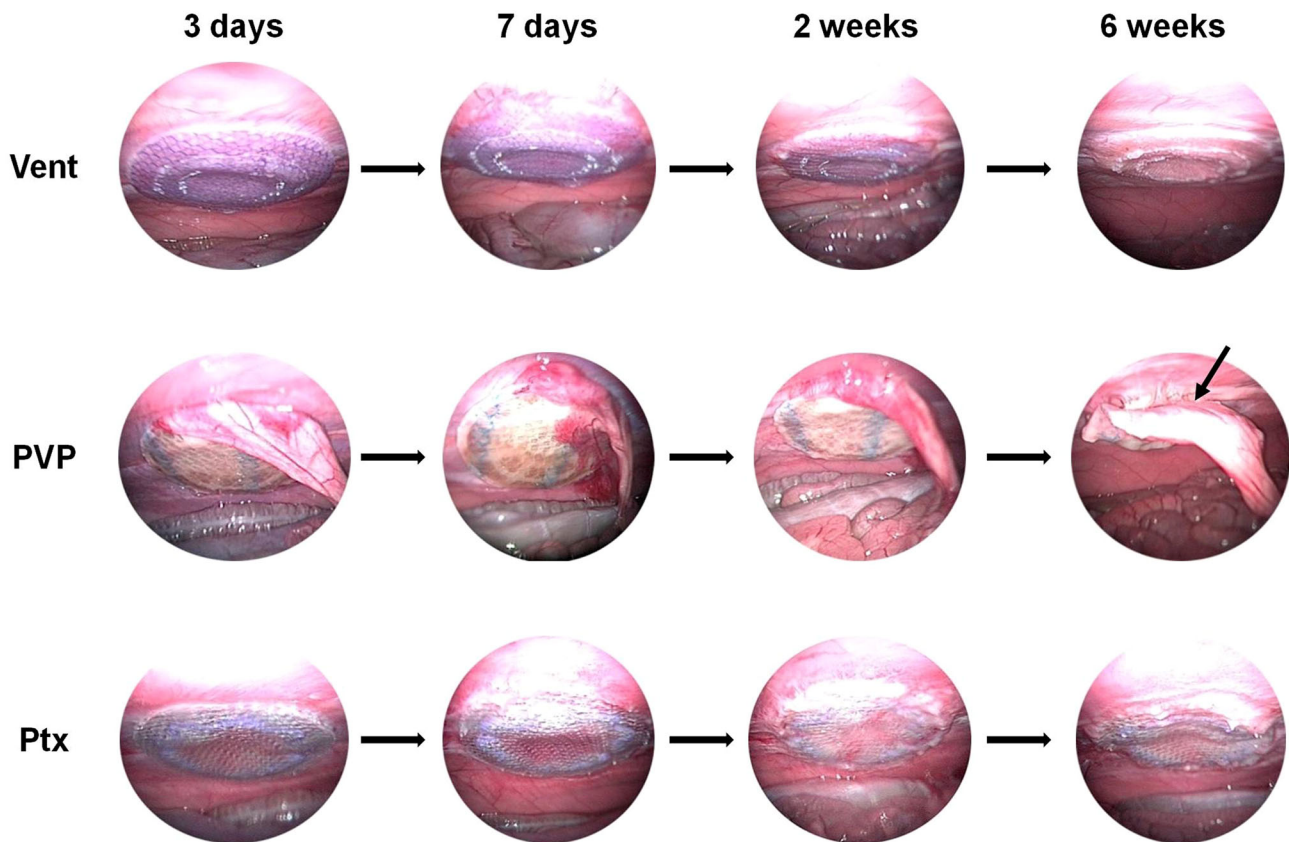
At 3 days postimplantation, laparoscopies revealed that *Ptx* contrary to *Vent* and *PVP* was consistently and perfectly flat against the abdominal wall.

In the animals euthanized at 14 days postimplant, sequential laparoscopy performed at 3 and 7 days and at euthanasia, revealed a lack of adhesions in 6/9 *Vent*, 6/9 *Ptx* and 3/9 *PVP* implants. Adhesions were mostly classified as firm and comprised of omentum. Percentages of mesh surface covered with adhesions did not significantly vary between the 7- and 14-day time points for each implant (Table 1). At 6 weeks, adhesion-free animals were similar to those observed at 2 weeks for *Vent* and *Ptx* (6/9) (Table 1). In contrast, adhesion-free *PVP* was only observed in 1/9 animals. Adhesions to the three encapsulated *PVP* meshes covered the entire implant surface and were classified as integrated. Further, percentages of the implant surface covered by adhesions recorded at 6 weeks for *PVP* versus *Vent* or *Ptx* differed significantly and was higher (Fig. 3; Table 1). Within the *PVP* group, adhesion percentages were significantly higher at 6 weeks than at all the earlier time points.

In 3/18 *Vent* and 4/18 *PVP* implants, adhesions were detected at isolated points between the mesh and parietal peritoneum. This was not observed for the *Ptx* implants.

### Morphological study

At 14 days, LM revealed a defect area covered with disorganized connective tissue, which was fairly vascularized and showed intense infiltration by inflammatory cells in the three study groups. In the *Vent* implants, zones of unhealed



**Fig. 3** Sequential formation of adhesions to the *Vent*, *PVP* and *Ptx* implants at 2 and 6 weeks postsurgery. Lack of prosthetic integration on the peritoneal side (arrow)

wound tissue could be observed (Fig. 4A). The neoperitoneum lined by a monolayer of mesothelial cells (Fig. 4B), showed a poorly compacted connective tissue arranged both concentrically and between the polypropylene and PGA filaments. The chemical biodegradable barrier could no longer be seen at this time point. Masson's trichrome staining of the *PVP* meshes revealed a defect lined with hypertrophic tissue including unhealed zones (Fig. 4C). The repair site showed scarce, non-compact and disorganized newly formed tissue. Zones of incomplete mesothelial cell deposition could be seen (Fig. 4D). The neoperitoneum formed over the *Ptx* meshes was already highly vascularized at 14 days postimplant. This layer appeared as a loose connective tissue with its fibres concentrically arranged around and between the polyester filaments (Fig. 4E). The absorbable hydrophilic collagen film had been replaced by a layer of mesothelial cells (Fig. 4F).

At 6 weeks postimplant, more compact and vascularised connective tissue appeared at the wound repair site in the three study groups. *Vent* showed loose and disorganized connective tissue surrounding its filaments. Signs of degradation of its absorbable component (PGA) were detected (Fig. 5A). The peritoneal interface was lined with a mature mesothelium (Fig. 5B). The *PVP* implants showed a well-

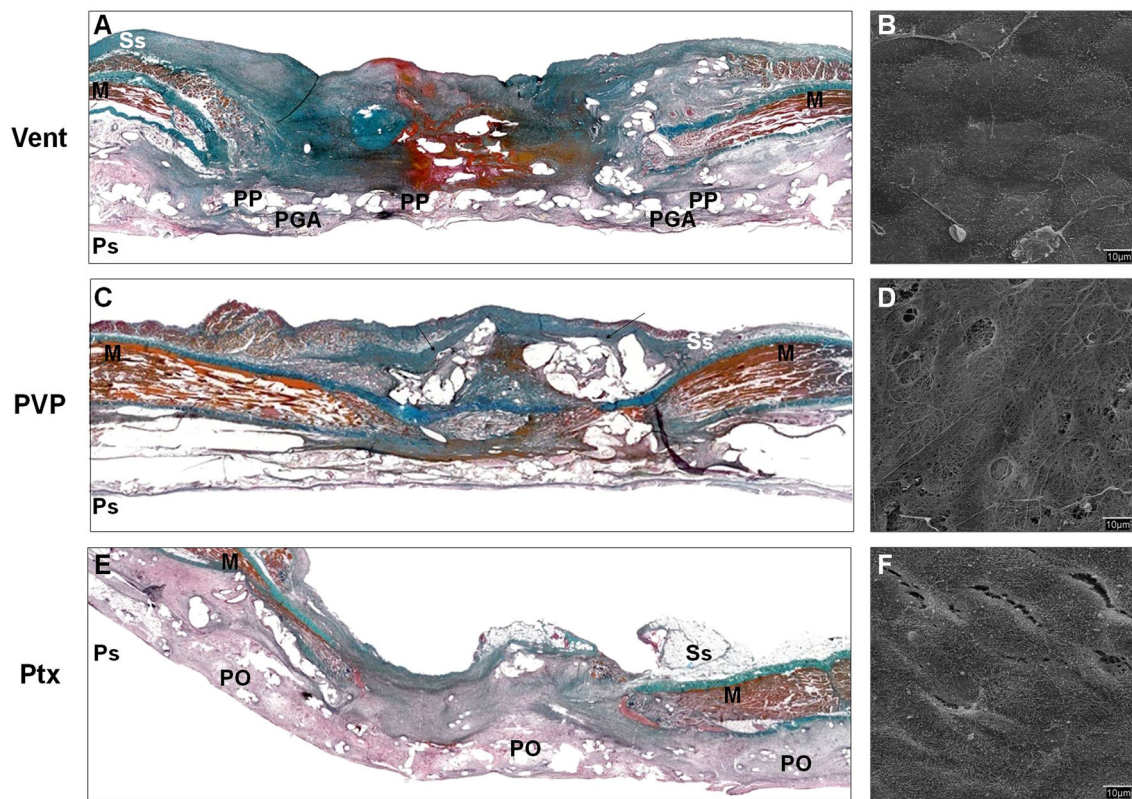
vascularized neoperitoneum and connective tissue enveloping their filaments (Fig. 5C). Zones of incomplete mesothelial cell deposition could still be seen (Fig. 5D). The *PVP* implants lost some of their initial structure due to the formation of seroma within the mesh. Polydioxanone remains were still appreciable at 14 days (Fig. 5C). For the *Ptx* meshes, we observed a larger amount of newly formed connective tissue, which was denser and richer in collagen than the tissue observed for the two other materials (Fig. 5E). At this time point, *Ptx* was covered by a continuous mature mesothelium (Fig. 5F). The PLGA ring in the *Ptx* implants was still visible.

At the peritoneal interface, the margins of each material showed similar behaviour to the central areas (Fig. 6). Thus, no differences were observed in the neoformed mesothelium formed over marginal and central areas for each material.

## Discussion

The new prosthetic implants developed for the surgical treatment of umbilical or epigastric hernia strive to achieve the most effective repair possible in terms of both wound





**Fig. 4** Light microscopy images of the different meshes at 2 weeks. Panoramic view of the defect area (Masson's trichrome staining, ×50) (*left panel*). SEM images of the peritoneal side (×1,000) (*right*

*panel*). Polypropylene (PP), polyglycolic acid (PGA), polyester (PO), muscle (M), subcutaneous side (Ss), peritoneal side (Ps), anchoring straps (arrow)

healing and mechanical outcome in patients who often carry risk factors for hernia recurrence, such as obesity, multiparity or liver diseases like ascitic cirrhosis.

Since their introduction, the design of these meshes has been such that the prosthetic material can be implanted in an intraperitoneal position, thus completely covering the defect from the inner side of the body wall. The first such biomaterial used in clinical practice was the Ventral<sup>TM</sup> Hernia Patch (Bard). This is a circular composite mesh comprised of a layer of polypropylene and one of ePTFE, stitched together at the margins of the patch, conferring its peripheral zone some degree of stiffness, and a recoil PET memory ring.

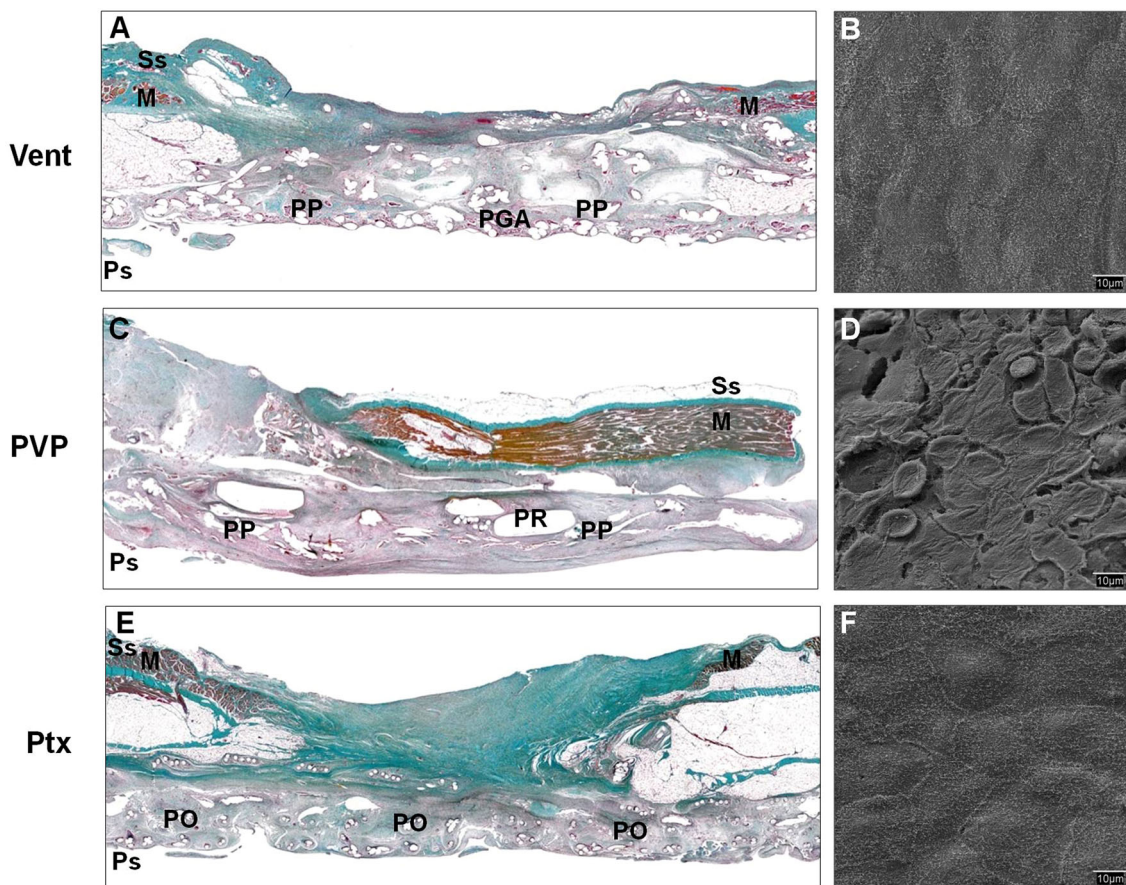
The Ventral<sup>TM</sup> Hernia Patch is available in different sizes to occlude the hernial orifice with sufficient overlap on the visceral side of the abdominal wall. Today, its ePTFE component has been replaced with an absorbable chemical barrier and the PET ring replaced with a fully absorbable polydioxanone ring as the new generation Ventral<sup>TM</sup> ST Hernia Patch (Bard) (*Vent*).

A similar design made of different materials is the Proceed<sup>TM</sup> ventral patch (Ethicon) (*PVP*). This prosthesis has an absorbable barrier composed of regenerated cellulose.

Both prosthetic meshes have two straps so that once the mesh has been introduced through the hernial orifice into the peritoneal cavity, the straps can be pulled to draw the patch up tightly against the parietal peritoneum and thus completely cover the hernial defect. Once the mesh has been placed in this intraperitoneal position, its attached straps can be cut to an appropriate length so that they can be sutured to the walls of the hernial orifice.

These prosthetic designs have been successful in that their placement is simple and intuitive for the surgeon. However, they have not been exempt of problems mainly arising from their poor conformability to the parietal peritoneum inside the peritoneal cavity as observed for example by Berrevoet et al. [12] and Muysoms et al. [13]. This poor, or interrupted, contact with the peritoneum gives rise to gaps at certain points between the mesh and peritoneum that cannot be avoided during placement since the surgeon is unable to view this interface [13].

The present study thus sought to assess the performance of a new prosthetic material (Parietex<sup>TM</sup> Composite Ventral Patch; Covidien) (*Ptx*) designed for the repair of small ventral defects (primary and incisional hernias), including umbilical and epigastric hernias. This mesh requires a different implantation technique to *Vent* and *PVP*. For this



**Fig. 5** Light microscopy images of the different meshes at 6 weeks. Panoramic view of the defect area (Masson's trichrome staining,  $\times 50$ ) (left panel). SEM images of the peritoneal side ( $\times 1,000$ ) (right

panel). Polypropylene (PP), polyglycolic acid (PGA), polyester (PO), positioning ring (PR), muscle (M), subcutaneous side (Ss), peritoneal side (Ps)

purpose, it has a PGLA ring from which emerge two pairs of flaps, one pair per half circle. Each flap pair is attached to a removable handle. As these handles are pulled, the mesh unfolds and adopts a position flush with the peritoneal side of the abdominal wall. The mesh is finally secured in place by suturing the tips of the triangular wings or flaps to the margins of the defect.

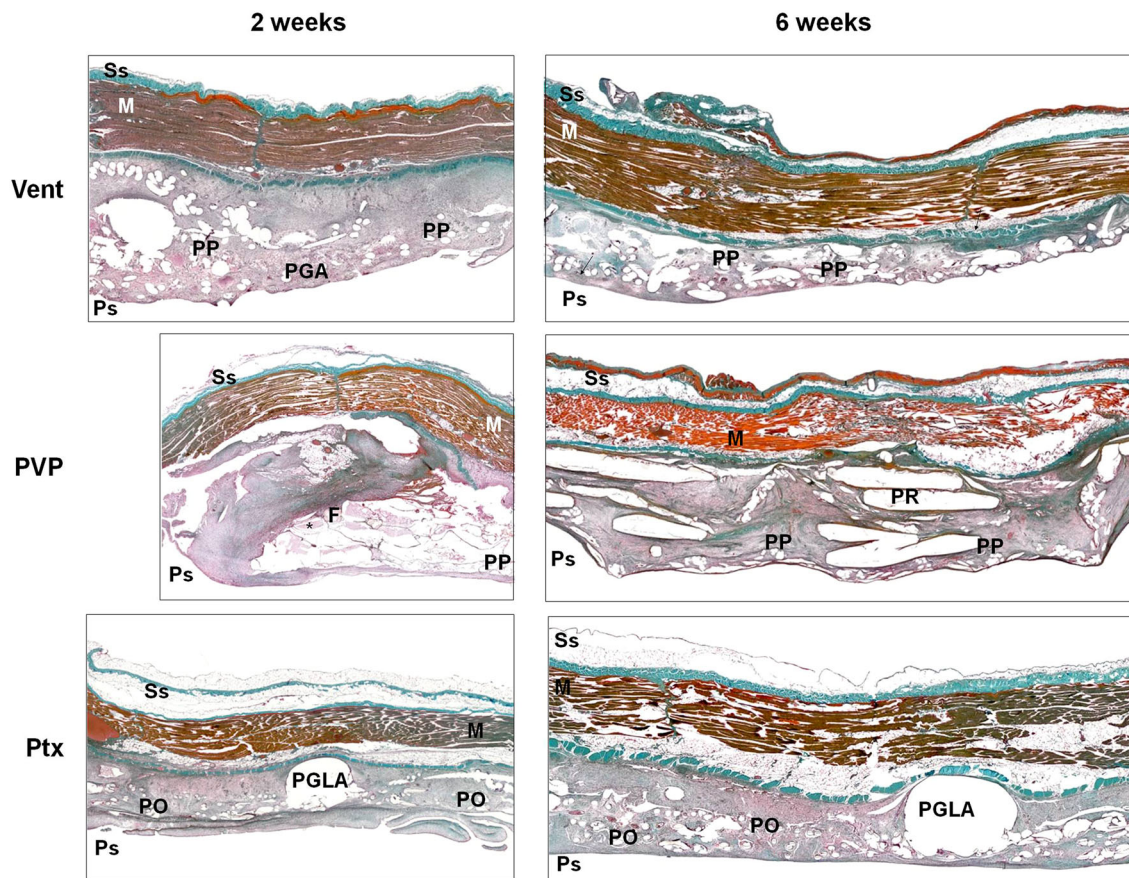
In the present experimental design, we included two prosthetic meshes currently used in clinical practice (*Vent* and *PVP*) to compare their behaviour with that of this new prosthetic design. The experimental animal used, the New Zealand White rabbit, is optimal to assess the behaviour of an implant at the peritoneal interface. We used laparoscopy for this purpose. The “hernia” defect created was a 1.5-cm-diameter orifice in the umbilical region that was repaired using the three prostheses mentioned above. The animals were randomized to receive one of the three implants, and the surgical overlay procedure was performed by the same surgeons. After the meshes were placed on the underside of the hernial orifice, the defects were left open, with the fascia non-reapproximated. Our sequential laparoscopy observations

indicated the presence of seroma in all the implants post-operatively, especially at the earliest time points, but this was most pronounced following placement of the *PVP* implants. Seroma may be defined as a sterile accumulation of serum in a confined area in the tissue. These accumulations are very common during the early post-operative period after hernia surgery and will generally resolve over time in a few months after surgery. Their presence creates difficulties in the healing process. The most serious complication is infection, leading to abscesses; they may also become persistent and encapsulated form cysts [14].

Infection was not detected in any animal. At 6 weeks, seroma was noted within the components of some *PVP* implants. This could be seen upon laparoscopy as bulging of the mesh towards the peritoneal interface.

Sequential laparoscopy during the first implant week revealed no significant differences among the three implants in terms of the surface area covered by adhesions. However, at 6 weeks, this variable was greater for the *PVP* meshes. This finding was consistent with our SEM observations, which revealed a less confluent mesothelial layer





**Fig. 6** Panoramic view of the lateral implant site at 2 and 6 weeks (Masson's trichrome staining,  $\times 50$ ). Polypropylene (PP), polyglycolic acid (PGA), polyester (PO), PGA residues (arrow), polyglactin

910 (F), seroma (asterisk), positioning ring (PR), absorbable poly(glycolide-co-L-lactide) (PGLA), muscle (M), subcutaneous side (Ss), peritoneal side (Ps)

on these implants. The biodegradable barriers comprising both *Vent* and *Ptx* showed good behaviour in terms of inducing optimal mesothelial deposition and maturation.

In this study, the repair and host tissue ingrowth process observed for *Vent* and *Ptx* was adequate. However, mesh incorporation in the abdominal wall at the level of the parietal peritoneum was appreciably better for the *Ptx* implants. In particular, *Ptx* contrary to *Vent* was consistently incorporated on its entire surface, leaving no areas where visceral tissues may intercalate between the implants and the parietal wall. The behaviour of *Ptx* implants may be attributed to the implant design, which determines the complete unfolding of the mesh and its good conformability to the abdominal wall as evidenced by early laparoscopies. Although the deployment mechanism for *Vent* and *PVP* is similar, in some cases we observed that the peripheral zones of *Vent* and *PVP* did not make full contact with the parietal peritoneum, possibly allowing the access of intraperitoneal contents at these points, most likely of omentum. In addition, *PVP* showed a more disrupted structure than the remaining meshes, especially those *PVP* implants in which pockets of seroma were noted.

The inadequate application to the inner abdominal wall of this type of prosthetic mesh with straps has been described as a cause of clinical complications after the repair of hernias using Ventralex<sup>TM</sup> Hernia Patch (Bard) and *PVP*. For example, Berrevoet et al. [12] observed in a laparoscopic follow-up of mesh implant that the misplacement of the mesh due to anatomical obstacles (a particularly fatty round ligament or an irregular peritoneal surface) determines that the whole mesh surface does not make full contact with the parietal peritoneum, possibly inducing hernia recurrence. Other authors [13] have also reported complications, including hernia recurrence and even a case of intestinal fistula, following the implant of a Ventralex<sup>TM</sup> Hernia Patch (Bard). In contrast, in other series of patients receiving a Ventralex<sup>TM</sup> Hernia Patch implant (Bard) [15, 16], a low incidence (1.7–2 %) or even lack of hernia recurrence [17] was described. For *PVP*, Ambe et al. [18] reported a 1.7 % recurrence rate.

Our experimental study has several obvious limitations. The defect was created in an abdominal wall free of anatomical obstacles, and the different meshes were implanted in optimal conditions such that they easily conformed to

the abdominal wall. In clinical practice, the situation is not as ideal, and both in umbilical and epigastric hernias, obstacles such as the round ligament or fatty deposits need to be resected for adequate mesh placement. Also, given that the meshes tested all have absorbable components, longer term studies are needed to assess the final mesh-assisted hernia repair process.

Our study does, however, reveal the adequate preclinical behaviour of the new *Ptx* implant. This behaviour justifies its recommendation for clinical use.

In summary, our findings indicate that: (a) both *Vent* and *Ptx* show good intraperitoneal behaviour in terms of avoiding adhesions and inducing the early formation of a continuous mature mesothelium; (b) *PVP* induced the formation of adhesions correlated with insufficient mesothelialization of the implant surface; c) regarding tissue integration, *Ptx* showed greater long-term collagenization of the neoformed tissue.

**Disclosures** Study sponsored and funded by Covidien – Sofradim Production (Trévoux, France). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The authors Francisca García-Moreno, Sandra Sotomayor, Paloma Pérez-López, Bárbara Pérez-Köhler, Yves Bayon, Gemma Pascual and Juan M. Bellón declare no conflict of interest.

## References

- Perrakis E, Velimezis G, Vezakis A et al (2003) A new tension-free technique for the repair of umbilical hernia, using the Prolene Hernia System, early results from 48 cases. *Hernia* 7:178–180
- Lang B, Lau H, Lee F (2002) Epigastric hernia and its etiology. *Hernia* 6:148–150
- Velasco M, García-Ureña M, Hidalgo M, Vega V, Carnerol F (1999) Current concepts on adult umbilical hernia. *Hernia* 3:233–239
- Hidalgo M, Higuero F, Alvarez-Caperochipi J, Machuca J, Laprote E, Figueroa J (1996) Hernias de la pared abdominal. Estudio multicéntrico epidemiológico (1993–1994). *Cir Esp* 59:309–405
- Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montlor MM (1989) The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 157:188–193
- Bowley DMG, Kingsnorth (2000) Umbilical hernia, Mayo or mesh? *Hernia* 4:195–196
- Arroyo A, Garcia P, Perez F, Andreu J, Candela F, Calpena R (2001) Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults. *Br J Surg* 88:1321–1323
- Aslani N, Brown CJ (2010) Does mesh offer an advantage over tissue in the open repair of umbilical hernias? A systematic review and meta-analysis. *Hernia* 14:455–462
- Celdrán BJ, Bazire P, García-Ureña MA, Marijuán JL (1995) H-hernioplasty: a tension-free repair for umbilical hernia. *Br J Surg* 82:371–372
- Arroyo A, Pérez F, Serrano P, Costa D, Oliver I, Ferrer R, Lacueva J, Calpena R (2002) Is prosthetic umbilical hernia repair bound to replace primary herniorrhaphy in the adult patient? *Hernia* 6:175–177
- Bellón JM, Contreras L, Buján J, Jurado F (1996) Effect of phosphatidylcholine on the process of peritoneal adhesion following implantation of a polypropylene mesh prosthesis. *Biomaterials* 17:1369–1372
- Berrevoet F, Van den Bossche R, De Baerdemaeker L, De Hemptinne B (2010) Laparoscopic evaluation shows deficiencies in memory ring deployment during small ventral hernia repair. *World J Surg* 34:1710–1715
- Muysoms FE, Bontinck J, Pletinckx P (2011) Complications of mesh devices for intraperitoneal umbilical hernia repair: a word of caution. *Hernia* 15:463–468
- Ben-Haim M, Kuriansky J, Tal R, Zmora O, Mintz Y, Rosin D, Ayalon A, Shabtai M (2002) Pitfalls and complications with laparoscopic intraperitoneal expanded polytetrafluoroethylene patch repair of postoperative ventral hernia. *Surg Endosc* 16:785–788
- Hadi HI, Maw A, Sarmah S, Jumar P (2006) Intraperitoneal tension-free repair of small midline ventral abdominal wall hernias with a Ventralex hernia patch: initial experience in 51 patients. *Hernia* 10:409–413
- Vychnevskaya K, Mucci-Hennekinne S, Casa C, Bracher D, Meunier K, Briennon X, Hamy A, Arnaud JP (2010) Intraperitoneal mesh repair of small ventral abdominal wall hernias with a Ventralex hernia patch. *Dig Surg* 27:433–435
- Martin DF, Williams RF, Mulrooney T, Voeller GR (2008) Ventralex mesh in umbilical/epigastric hernia repairs: clinical outcomes and complications. *Hernia* 12:370–383
- Ambe P, Meyer A, Köhler L (2013) Repair of small and medium size ventral hernias with a proceed ventral patch: a single center retrospective analysis. *Surg Today* 43:381–385



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.JournalofSurgicalResearch.com](http://www.JournalofSurgicalResearch.com)

CrossMark

# Comparing the host tissue response and peritoneal behavior of composite meshes used for ventral hernia repair

Francisca García-Moreno, PhD, MD,<sup>a</sup> Paloma Pérez-López, MD,<sup>a</sup>  
Sandra Sotomayor, PhD,<sup>b</sup> Bárbara Pérez-Köhler, PhD,<sup>a</sup> Yves Bayon, PhD,<sup>c</sup>  
Gemma Pascual, PhD,<sup>b</sup> and Juan M. Bellón, PhD, MD<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Surgery, Medical and Social Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Alcalá, Networking Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Madrid, Spain

<sup>b</sup> Department of Medicine and Medical Specialties, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Alcalá, Networking Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Madrid, Spain

<sup>c</sup> Covidien–Sofradim Production, Trévoux, France

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 20 April 2014

Received in revised form

3 June 2014

Accepted 14 July 2014

Available online 24 July 2014

### Keywords:

Ventral hernia

Umbilical hernia

Epigastric hernia

Mesh repair

Polypropylene

Abdominal wall repair

## ABSTRACT

**Background:** The use of a prosthetic material is the best treatment option for ventral hernia repair; one of the most frequently performed abdominal surgery procedures. This pre-clinical study compares the behavior of a new mesh (Parietex composite ventral patch [Ptx]) with that of two existing meshes used for ventral hernia repair.

**Materials and methods:** Fifty-four New Zealand White rabbits (3000 g) were used in an experimental model of umbilical hernia repair (diameter 1.5 cm). The materials tested were: Ventralex ST hernia patch (Vent) (Bard Davol Inc, Warwick, RI) ( $n = 18$ ); Proceed ventral patch (Ethicon, Somerville, NJ) (PVP) ( $n = 18$ ) and Ptx (Covidien, Sofradim, Trevoux, France) ( $n = 18$ ). At 3, 7, 14 d, and 6 wk after implant, peritoneal behavior and adhesion formation were assessed by sequential laparoscopy. Mesh mesothelial cover was determined by scanning electron microscopy. Host tissue ingrowth (collagens I and III) and the macrophage response were assessed by immunohistochemical labeling. Animals were euthanized at 2, 6 wk, and 6 mo after surgery. Data were compared using the Mann–Whitney  $U$  test.

**Results:** Adhesion formation from 3 d–6 wk was significantly greater ( $P < 0.05$ ) for PVP compared with Vent or Ptx. Three encapsulated PVP implants showed “tissue-integrated” adhesions affecting the intestinal loops. All three implant types showed similar patterns of collagen I and III deposition. The PVP mesh elicited the greater macrophage response both at 2 wk and 6 mo. **Conclusions:** Ptx and Vent showed excellent mesothelialization, which led to minimum adhesion formation. The appropriate tissue integration of Ptx in the parietal neoperitoneum is likely attributable to its deployment system.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

\* Corresponding author. Department of Surgery, Medical and Social Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Alcalá, Ctra. Madrid-Barcelona, Km 33,600, Alcalá de Henares 28871 Madrid, Spain. Tel.: +34 91 8854540; fax: +34 91 8854885.

E-mail address: [juanm.bellon@uah.es](mailto:juanm.bellon@uah.es) (J.M. Bellón).

0022-4804/\$ – see front matter © 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.07.049>

## 1. Introduction

In 2009, the European Hernia Society issued a classification system for ventral hernias [1]. According to this system, epigastric and umbilical hernias are considered primary ventral hernias if they are not caused by an incision. Both hernia types are a common indication for surgical intervention in a setting of general surgery. Data available for the United States indicate that 180,730 umbilical hernias and 8994 epigastric hernias were surgically treated in 2012 [2].

Despite the possibility of a laparoscopic approach to hernia repair, conventional open surgery to implant a prosthetic material continues to be the most common option for the repair of both umbilical and epigastric hernias. The drawbacks of laparoscopic surgery are mainly its high cost [3] and adverse effects such as port-site hernia and bulging [4,5].

Conventional repair techniques involving simple suture closure or the Mayo technique for umbilical hernia repair are associated with a recurrence rate of 10%–30% [6,7]. The use of a prosthetic material, even for the repair of a small defect, has reduced the incidence of hernia recurrence to around 1%–2% [8–11].

The materials used for ventral hernia repair have evolved over time from the conventional polypropylene meshes in the shape of an “H” [12] or a “plug” [13], to today’s new designs created specifically for these types of hernia. A basic requirement is that one of the surfaces of the repair mesh should make adequate contact with the visceral peritoneum. This determines the composite nature of the mesh such that one of its components should show optimal behavior at the peritoneal interface. This is achieved through the use of laminar materials, reabsorbable or nonreabsorbable that induce the deposition of a smooth mesothelial layer and thus avoid adhesion formation or other complications.

A further characteristic feature of prosthetic mesh implants is the way in which they are placed or deployed. Although most meshes available today are not technically demanding for the surgeon to implant, complications may arise if the mesh is not positioned to make intimate, uninterrupted contact with the parietal peritoneum. Efficient deployment of the mesh during placement is therefore critical.

The objective of the present study was the preclinical assessment of a new prosthetic design (Parietex Composite Ventral Patch) that has a deployment device designed for optimal intraperitoneal placement. This new composite mesh also has a reabsorbable collagen film barrier to prevent adhesions. The post-implant behavior of the mesh was laparoscopically monitored and compared with that of two meshes used in current clinical practice. In parallel, host tissue incorporation into both the intraperitoneal and abdominal wall sides of each mesh was assessed in the short- and long-term in an experimental abdominal wall defect model.

## 2. Materials and methods

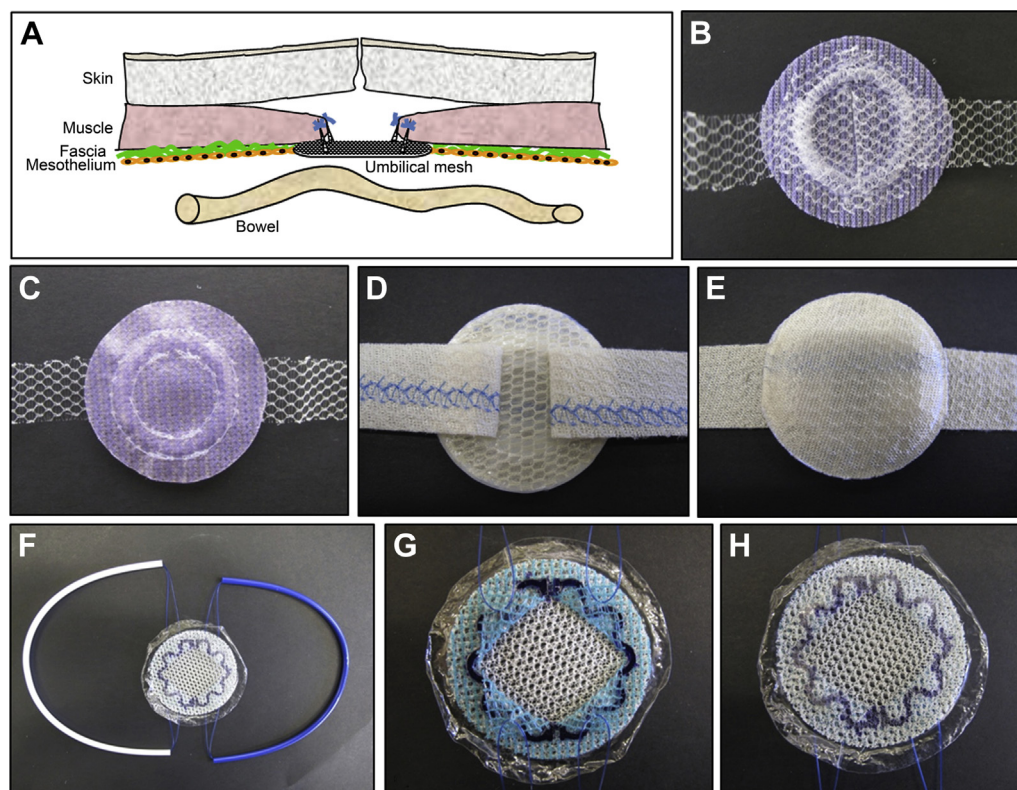
### 2.1. Experimental animals

Fifty-four male New Zealand white rabbits of mean weight 3000 g were housed and handled during the entire study

period in accordance with the recommendations detailed in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the National and European Institutes of Health (Spanish Law 32/2007, Spanish Royal Decree 1201/2005, European Directive 2010/63/UE, and European Convention of the Council of Europe ETS123). All procedures were performed at the Animal Research Centre of the Alcalá University. The study protocol was approved by a local Committee on the Ethics of Animal Experiments.

### 2.2. Biomaterials

- Ventralex ST Hernia Patch (Vent) (Bard Davol Inc). The Ventralex patch is composed of polypropylene monofilament and absorbable polyglycolic acid (PGA) fibers. The mesh is coated on its PGA surface with an absorbable, chemically modified hydrogel containing sodium hyaluronate, carboxymethylcellulose, and polyethylene glycol. For placement, the patch has two main features: a fully absorbable (polydioxanone) SorbaFlex Memory Technology ring, which makes the patch “spring open” when deployed, and two straps used to secure the position and suture the mesh to the margins of the defect.
- Proceed ventral Patch (PVP) (Ethicon Johnson & Johnson, Somerville, NJ). This patch is a flexible mesh made of multiple layers of absorbable and nonabsorbable materials laminated together with an absorbable polydioxanone polymer. The bottom layer of the patch facing underlying tissue and organ surfaces is composed of oxidized regenerated cellulose (ORC) fabric bonded to Prolene Soft Mesh (Ethicon, Somerville, NJ), a non-reabsorbable, macroporous polypropylene mesh. The polypropylene mesh side of the product allows for tissue ingrowth. The ORC side of the patch provides a bio-reabsorbable layer that physically separates the polypropylene mesh from underlying tissue and organ surfaces during the critical wound healing period. The polypropylene mesh layer is encapsulated with layers of PDS (polydioxanone) film. The parietal side of the mesh contains a polydioxanone polymer reinforcement film and positioning ring, which provide memory to the patch. Vicryl Mesh (Ethicon, Somerville, NJ) is placed on top of the polydioxanone polymer reinforcement film to facilitate placement of the mesh. The Vicryl Mesh layer is encapsulated within layers of PDS film. Anchoring straps of the patch are designed to facilitate placement and fixation of the mesh device.
- Ptx (Covidien Sofradim Production). The Parietex patch is a dual-facing mesh composed of a nonreabsorbable, three-dimensional monofilament polyester material coated with an absorbable hydrophilic collagen film, based on Parietex Composite technology. Instead of straps, the patch has a fixation system composed of four monofilament polyester flaps. Two removable handles complete the device. This fixation system and the three-dimensional reinforcement material are assembled with absorbable poly (glycolide-co-L-lactide) (PGLA) expanders (“ring”). This system facilitates the placement and fixation of the mesh (Fig. 1).



**Fig. 1 – (A) Diagram showing umbilical mesh position. (B) Vent, subcutaneous side. (C) Vent, peritoneal side. (D) PVP, subcutaneous side. (E) PVP, peritoneal side. (F) Peritoneal surface of Ptx showing two positioning loops attached to four flaps composed of polyester monofilament. (G) Ptx, subcutaneous side. (H) Ptx, peritoneal side. (Color version of the figure is available online.)**

### 2.3. Surgical technique

All surgical procedures were conducted by the same surgeon (J.M.B.). Each umbilical mesh was implanted in the experimental animal in a designated randomized manner. To minimize pain, a dose of 0.05 mg/kg buprenorphine (Buprecare; Divasa Farmavic, Barcelona, Spain) was administered 1 h before the surgical procedure.

Anesthesia was induced with an intramuscular dose of ketamine chlorhydrate (Ketolar; Parke Davis, Madrid, Spain) at 70 mg/kg, diazepam (Valium; Roche, Madrid, Spain) at 1.5 mg/kg, and chlorpromazine (Largactil; Rhone-Poulenc, Madrid, Spain) at 1.5 mg/kg.

Under sterile conditions, a 3-cm incision was made in the skin of each animal. Defects comprising all planes of the abdominal wall (1.5 cm diameter) were created using a cutter in the form of a punch. The different meshes were hydrated by soaking for 5–10 s in physiological saline and deployed through the defect and placed in contact with the bowel loops. When implanting the Vent and PVP meshes, the straps emerging from the patch were cut and sutured to the wall of the defect by placing four 4/0 polypropylene stitches. To fix the Ptx mesh, the two long fixing loops were used to pull two pairs of triangular flaps attached to the mesh through the defect. This causes the mesh to expand and position itself flush with the overlying parietal peritoneum inside the peritoneal cavity. After this traction, the four emerging flaps

are fixed to the fascial margin of the defect by placing a polypropylene stitch at the tip of each triangle. Once the different implants were fixed, the skin was closed by a 3/0 polypropylene suture. Postoperatively, each animal was returned to its cage and given analgesia as 0.05 mg/kg buprenorphine (Buprecare; Divasa Farmavic) over 3 d. Throughout the study period, animals were checked daily for complications.

On postoperative days 3, 7, and 14, and at 6 wk, each animal was anesthetized and examined laparoscopically to quantify adhesions between the visceral peritoneum and the implants, and to assess implant behavior at the parietal peritoneum interface. Laparoscopy was performed introducing a Storz 3 mm, 0° laparoscope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) into the peritoneal cavity through a metal trocar (Karl Storz). Access was gained through the linea alba 1 cm from the lower limit of the laparotomy. The pneumoperitoneum was achieved by introducing CO<sub>2</sub> at a maximum pressure of 8 mm Hg. When the examination was complete, the laparoscopy equipment was removed and the skin closed. Observations were photographed and video recorded for subsequent review.

The surface areas of the meshes covered with adhesions were measured at each follow-up time. This was done by tracing the outlines of the adhesions on transparent polyethylene templates of the same size as the implants using the photographs taken during the laparoscopic study. At the end



of the implant period (2 wk, 6 wk, or 6 mo), the outlines of the real adhesion zones were traced on the templates. The surface areas covered by adhesions could then be determined using image analysis software.

Adhesions were classified according to their consistency as: (a) loose, transparent, and easily dissected; (b) firm, whitish in color, and more difficult to dissect; or (c) integrated within the prosthesis and/or visceral peritoneum interface, and difficult to dissect away from the biomaterial and intestinal serosa [14].

## 2.4. Experimental design

Fifty-four male New Zealand white rabbits were used in the study. Three study groups of 18 animals each were established according to the implant received by the animals: Vent, PVP, or Ptx.

Six animals in each group were sedated with up to 20 mg/kg of xylazine and placed in a CO<sub>2</sub> chamber following protocols for experimental animal euthanasia at 2 wk ( $n = 18$ ), 6 wk ( $n = 18$ ), and 6 mo ( $n = 18$ ) after implant. Fragments of the implants plus surrounding host tissue were collected for the different studies.

## 2.5. Morphologic studies

Samples for light microscopy were fixed in F13 solution (60% ethanol, 20% methanol, 7% polyethylene glycol, and 13% distilled water), embedded in paraffin, sliced into 5- $\mu$ m sections, and stained with hematoxylin-eosin and Masson trichrome (Goldner-Gabe). These specimens were examined under a Zeiss light microscope (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany).

For scanning electron microscopy (SEM), specimens were fixed in 3% glutaraldehyde placed in Millonig buffer (pH 7.3) and dehydrated in a graded ethanol series. Critical point was reached in a critical point dryer (E-3000; Polaron, Newhaven, United Kingdom) with carbon dioxide. The pieces were then metalized with gold palladium and examined using a Zeiss scanning electron microscope (DSM-950; Carl Zeiss).

## 2.6. Collagen expression

Paraffin sections were deparaffinated in xylol and a graded ethanol series (100%, 96%, and 70%) hydrated and equilibrated

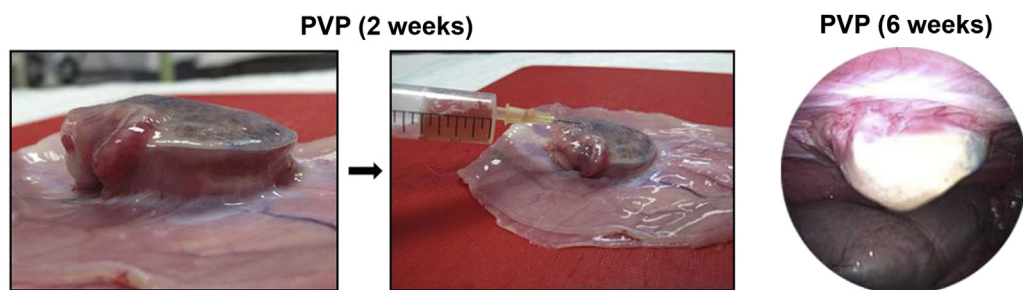
in phosphate buffered saline (PBS). Nonspecific protein interactions were blocked with 3% bovine serum albumin (BSA), and the samples were subsequently incubated with the monoclonal antibodies anti-collagen I (1:400 in PBS) (Sigma, St. Louis, MO) and anti-collagen III (1:500 in PBS) (Medicorp, Montreal, Canada). A secondary antibody was conjugated to rhodamine. Negative controls were subjected to 3% BSA instead of the primary antibody. Cell nuclei were counterstained with 4',6-diamidino-2-phenylindole. The samples were examined under a Leica SP5 confocal microscope (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) to detect fluorescence (Confocal Microscopy Service of the Universidad de Alcalá de Henares and the Biomedical Networking Center, Alcalá de Henares, Madrid, Spain).

## 2.7. Macrophages

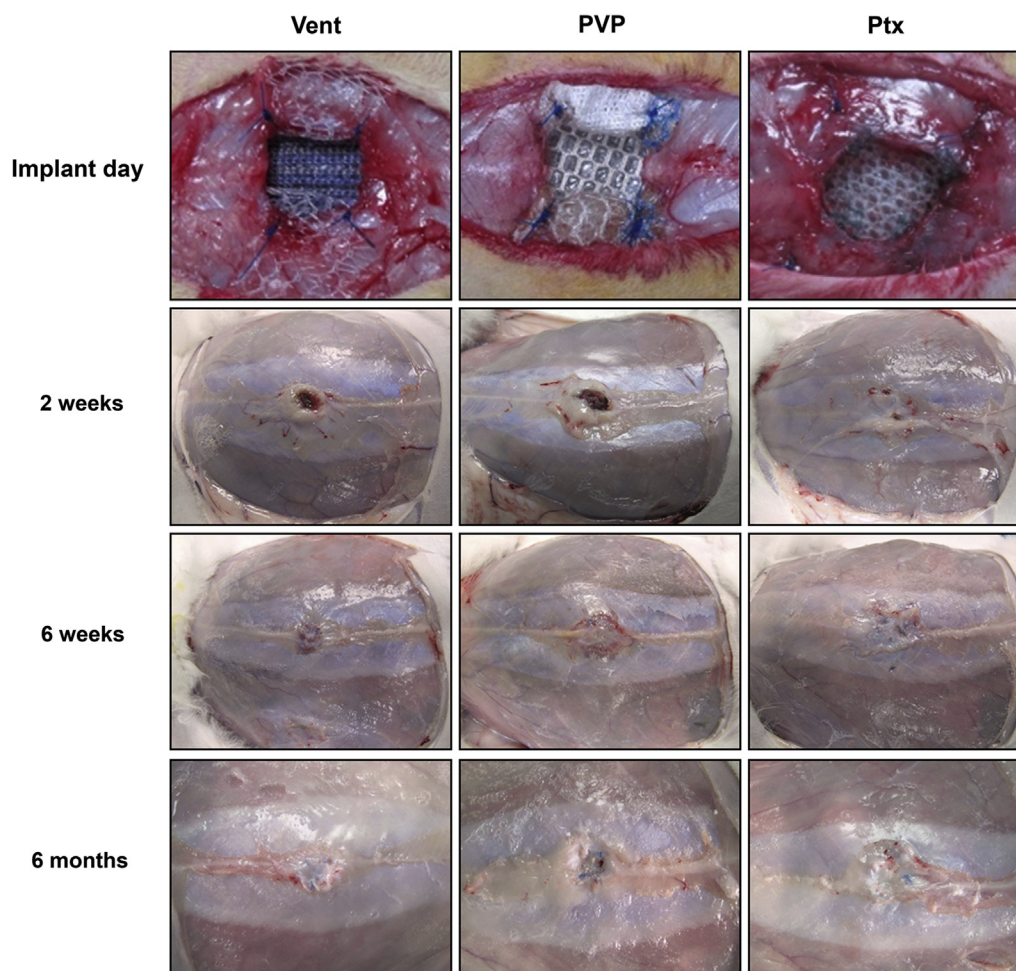
Paraffin-embedded tissues were immunolabeled using a monoclonal antibody against rabbit macrophages RAM-11 (M-633 DAKO, Barcelona, Spain) in the alkaline phosphatase-labeled avidin–biotin procedure. The method consists of the following steps: blockade with 3% BSA, incubation with the primary antibody (1:50 in PBS), incubation with immunoglobulin G and biotin, and labeling with avidin. These steps were conducted at room temperature. Images were developed using a chromogenic substrate containing naphthol phosphate and fast red. The negative controls were subjected to 3% BSA instead of the primary antibody. Nuclei were contrasted for 5 min with acid hematoxylin. Labeled macrophages were quantified by performing counts in 10 microscopy fields (magnification  $\times 20$ ) per sample. Results are expressed as mean positive cell percentages of the total number of cell nuclei per section. These samples were examined under a Zeiss light microscope.

## 2.8. Statistical analysis

Adhesion percentages and macrophage counts expressed as means  $\pm$  standard error of the mean were compared among the implant groups using the Mann–Whitney U test. All statistical analyses were performed using the GraphPad Prism 5 (La Jolla, CA) computer package for Windows. Significance was set at  $P < 0.05$ .



**Fig. 2** – Seroma macroscopy images of PVP implants at 2 wk. Seroma on the peritoneal side of PVP mesh 6 wk after implant (right image). (Color version of the figure is available online.)



**Fig. 3 – Macroscopic view of umbilical mesh and ventral defect tissue ingrowth (wound closure).** (Color version of the figure is available online.)

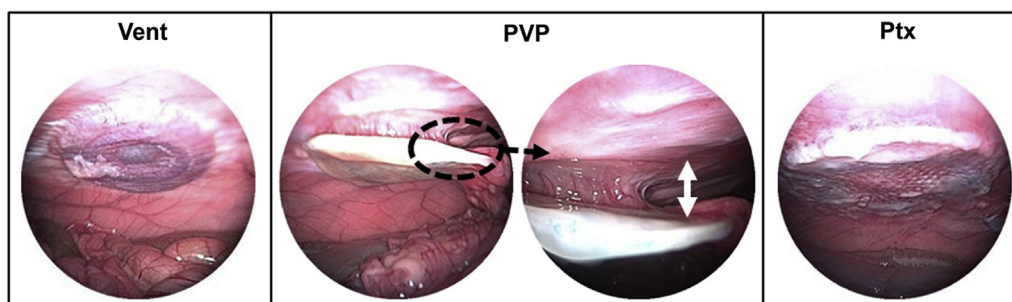
### 3. Results

#### 3.1. Macroscopic study

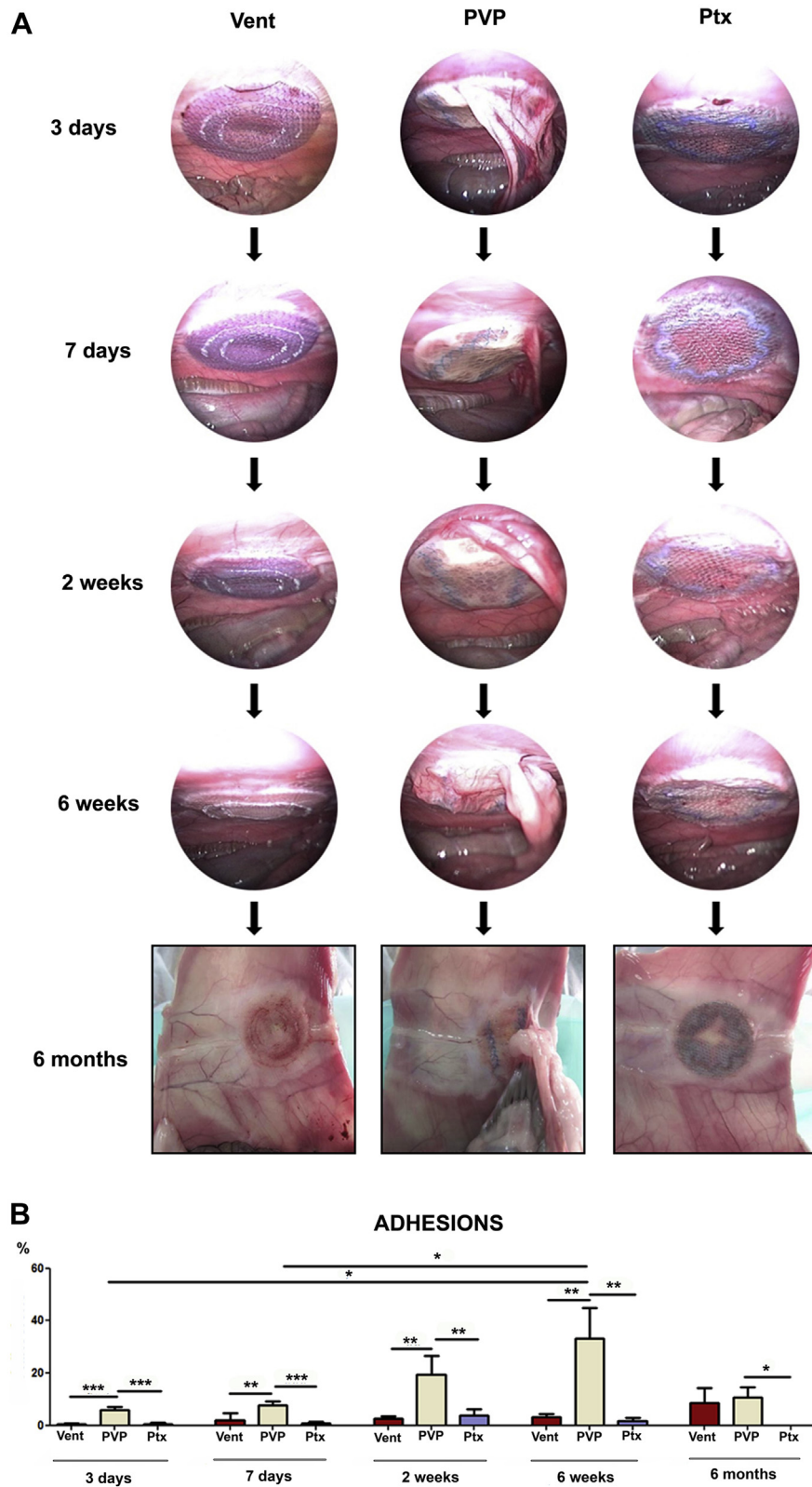
No intraoperative or postoperative complications were recorded. Three animals that died due to an overdose of anesthetic were replaced.

Subcutaneous seroma was observed in 3/18 Vent, 12/18 PVP, and 5/18 Ptx implants. At 6 wk, three PVP meshes had become encapsulated in the host tissue with pockets of seroma detected within the biomaterial (Fig. 2).

In all three study groups, the surgical wound healed normally. By week 6, the repair sites where the biomaterials had been implanted were fully composed of scar tissue (Fig. 3).

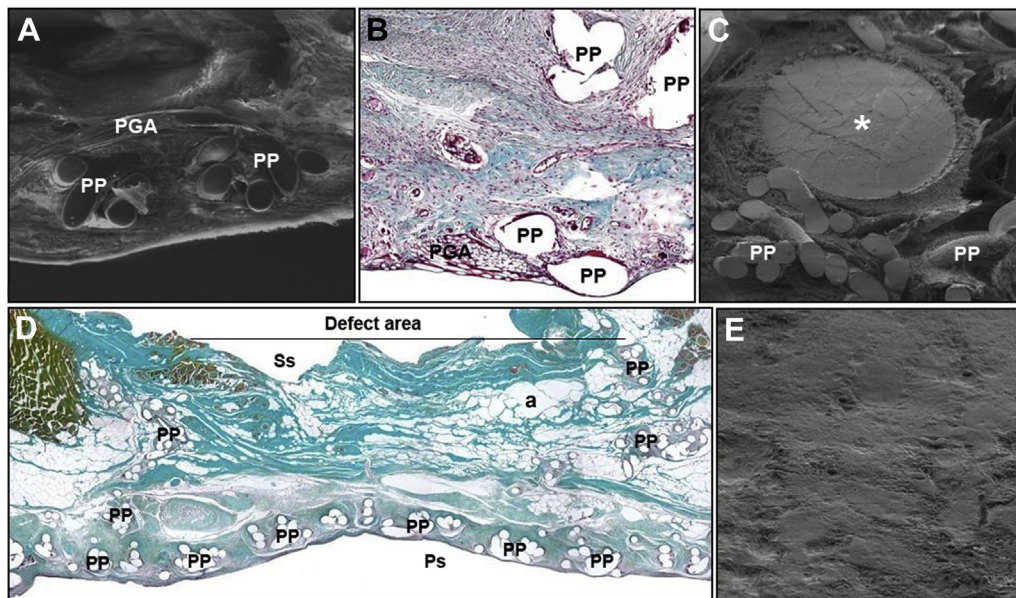


**Fig. 4 – Laparoscopy images of mesh-peritoneal interface 3 d after implant.** Note, the detached implant margins in most of the PVP implants (arrow). (Color version of the figure is available online.)



**Fig. 5 – (A) Sequential laparoscopy. (B) Percentage of adhesions for each study group (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ ). (Color version of the figure is available online.)**





**Fig. 6 – Vent.** (A) Detail of mesh integration, 2 wk (SEM,  $\times 50$ ). (B) Detail of the neoformed connective tissue at 6 wk after implant (Masson trichrome,  $\times 100$ ). (C) Reinforcement filament of vent (\*), 6 wk (SEM,  $\times 50$ ). (D) Six-month light microscopy image of the mesh implant showing tissue ingrowth (Masson trichrome,  $\times 50$ ). (E) Mesothelium on peritoneal side of the implant, 6 mo (SEM, mesothelium  $\times 500$ ). Ss = subcutaneous side; Ps = peritoneal side; a = adipose tissue; PP = polypropylene. (Color version of the figure is available online.)

### 3.2. Laparoscopy and postoperative adhesion formation

Laparoscopic examination of Vent and Ptx showed good host tissue incorporation on the peritoneal abdominal wall side from the earliest time points (i.e., 3 and 7 d). However, the PVP mesh edges appeared detached at all the time points (Fig. 4).

Adhesion formation to the Vent and Ptx implants was similar at each time point. Although at 6 mo more adhesions were observed in the peripheral zones of Vent, the difference was not significant with respect to Ptx. The behavior of the PVP meshes differed from that of the other meshes in that adhesions gradually increased from 3 d–6 wk. At the 6-mo time point, however, adhesion percentages had diminished in the PVP group. Across all time points, the Ptx material showed the best anti-adhesive properties as illustrated in Figure 5. This figure provides representative images of the adhesion formation process for all the study groups.

### 3.3. Morphologic study

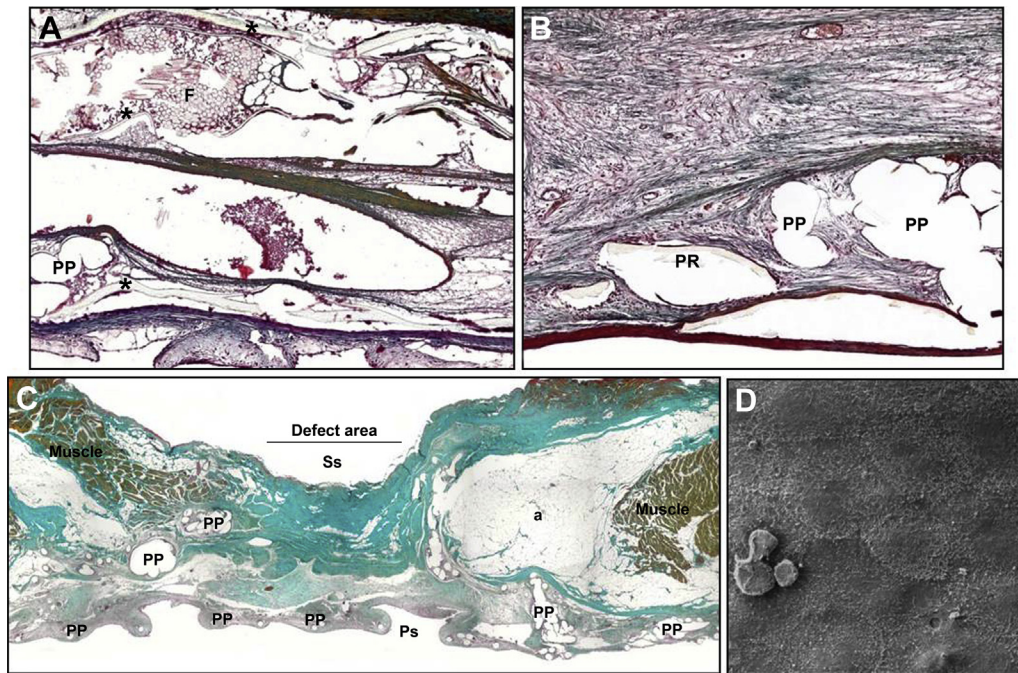
Two weeks after implanting the Vent meshes, concentric zones of unhealed wound tissue and loose connective tissue were observed between the polypropylene and PGA filaments. The biodegradable hydrogel barrier was no longer visible and a monolayer of mesothelial cells could be seen. At 6 wk, loose and disorganized connective tissues surrounded the prosthetic filaments. Evident signs of degradation of the absorbable component (PGA) were detected. The peritoneal interface was lined with a stable mesothelium. At 6 mo, remains of PGA filaments surrounded by inflammatory cells (macrophages, multinucleated foreign-body giant cells, and foam cells) could

still be observed and there was substantial adipose tissue ingrowth (Fig. 6).

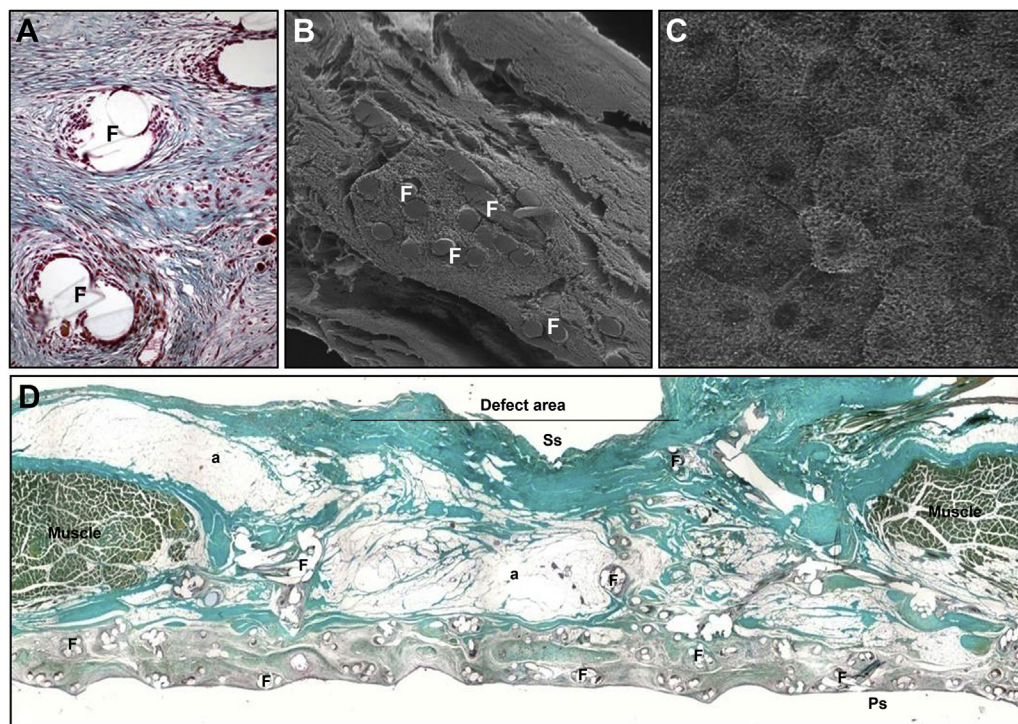
Two weeks after surgery, the PVP implants showed a destructured neoformed tissue and the mesh had slightly lost its shape due to remnants of seroma within the mesh. The ORC component could not yet be observed. Polyglactin 910 filaments were clearly visible at 2 wk. The polydioxanone film enveloping the polyglactin 910 and polypropylene filaments was fragmented, reflecting the start of the reabsorption process. The positioning ring structure was unmodified and zones of incomplete mesothelial cell deposition could be seen. By 6 wk, a well-vascularized neoperitoneum and connective tissue enveloping the mesh filaments were visible. Polyglactin 910 filaments were not observed at this time point. The polydioxanone layers had lost their continuity due to reabsorption and their fragments were enveloped or surrounded by macrophages, foreign-body reaction cells, and neoformed tissue. The positioning ring also showed signs of reabsorption, and zones of incomplete mesothelial cell deposition could still be seen. At 6 mo, the neoformed scar tissue within the defect area was irrigated by numerous blood vessels containing compacted mature collagen fibers and adipose tissue. None of the reabsorbable components could be seen at this time point except for remnants of the positioning ring (Fig. 7).

The neoperitoneum formed over the Ptx meshes at 2 wk was highly vascularized and composed of loose connective tissue. Connective tissue fibers were concentrically arranged around and between the polyester filaments. The reabsorbable hydrophilic collagen film had been replaced by a layer of mesothelial cells. The PGLA expander ring in the Ptx implants was visible at 2 wk and remained visible at 6 wk after implant. Connective tissue was denser at 6 wk than at previous end



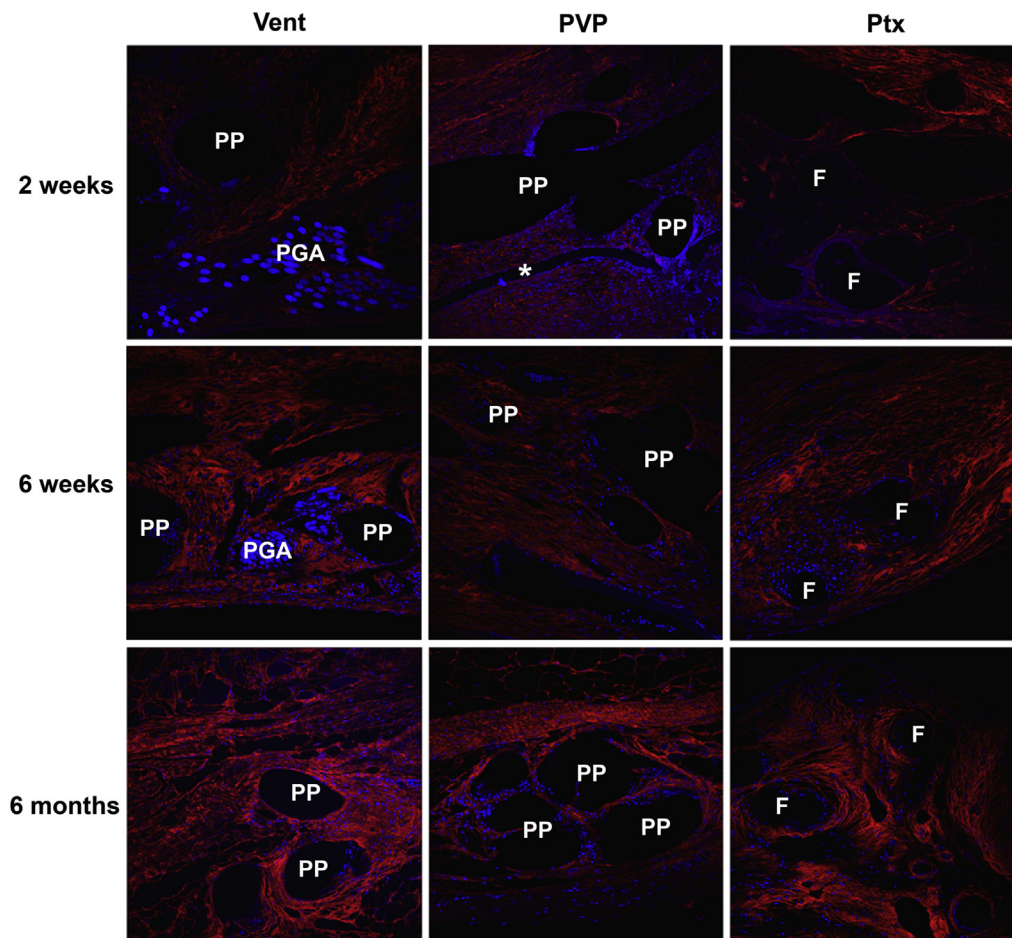


**Fig. 7 – PVP.** (A) Seroma between prosthetic components, 2 wk (Masson trichrome,  $\times 100$ ). (B) Neoformed tissue in the area of the defect, 6 wk (Masson trichrome staining,  $\times 100$ ). (C) Panoramic view showing how the mesh becomes integrated within host tissue at 6 mo after implant (Masson trichrome,  $\times 50$ ). (D) Mesothelial cells layer (SEM,  $\times 1000$ ). Ss = subcutaneous side; Ps = peritoneal side; a = adipose tissue; PP = polypropylene filaments; PR = positioning ring. (Color version of the figure is available online.)



**Fig. 8 – Ptx.** (A) Ptx filaments, 2 wk after implant (Masson trichrome,  $\times 200$ ). (B) Tissue incorporation, 6 wk (SEM,  $\times 50$ ). (C) Mesothelial cells at 6 mo (SEM,  $\times 500$ ). (D) Panoramic view of the defect area, 6 mo (Masson trichrome,  $\times 50$ ). Ss = subcutaneous side; Ps = peritoneal side; a = adipose tissue; F = polyester filaments. (Color version of the figure is available online.)





**Fig. 9 – Immunofluorescence images of neofomed collagen III.** Collagen appears in red and cell nuclei and PGA (stained with 4', 6-diamidino-2-phenylindole) in blue ( $\times 200$ ). PP = polypropylene filaments; F = polyester filaments; \* = polydioxanone film. (Color version of the figure is available online.)

points, and newly formed connective tissue was lined with a stable mesothelium, which was more compact and richer in collagen than the tissue observed for the other two materials at this time point. After 6 mo, the absorbable expander ring of the Ptx mesh persisted, although it was evident it had started to be degraded by macrophages. At this time point, connective tissue was denser than at 2 and 6 wk but also rich in adipose cells. In some cases, the imprint left by the filaments could be seen on the peritoneum surface. Mesothelialization was fully consolidated (Fig. 8).

#### 3.4. Collagen expression

Both collagen types were immunodetected in the three implant groups at the different study times.

Type III collagen (immature) fibers were homogeneously distributed throughout the newly formed tissue after implant. Labeling for collagen III was similar in all the study groups except in the PVP group where it was slightly reduced (Fig. 9).

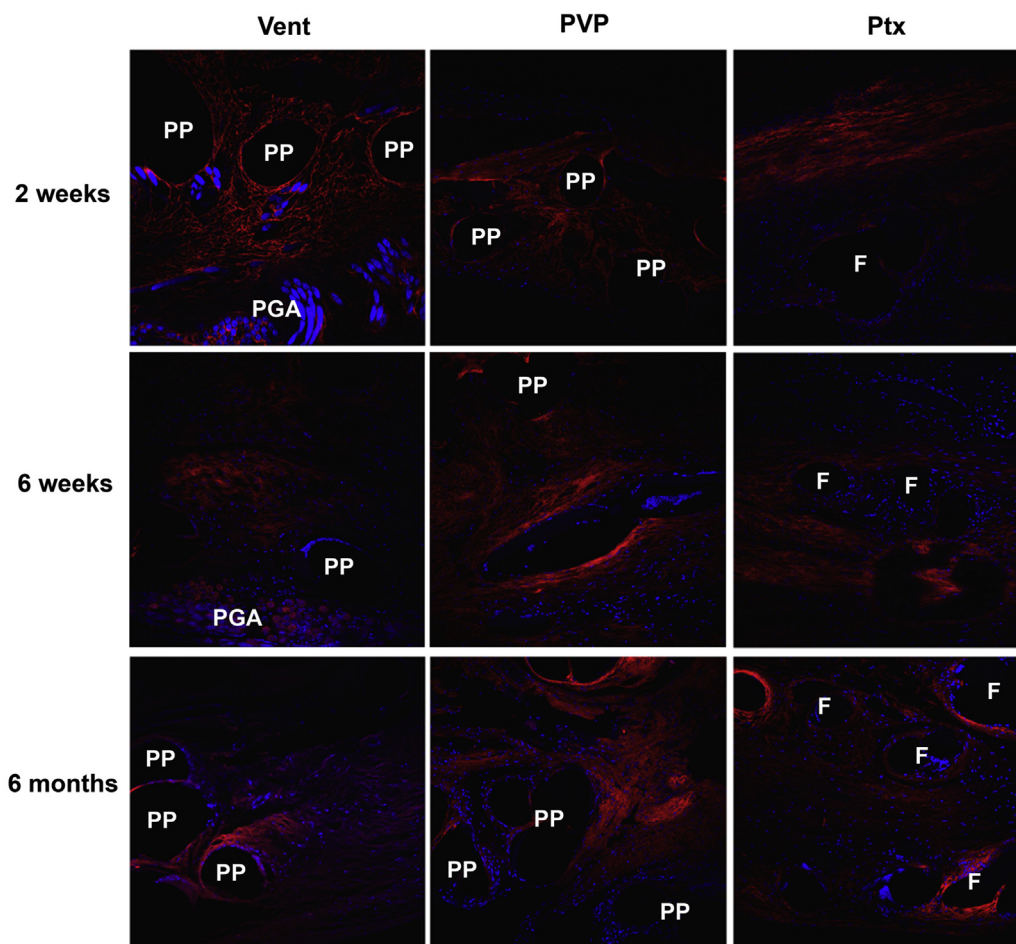
Collagen type I (mature) expression was lower than collagen III expression and was mainly observed in newly formed abdominal wall tissue in the mesh placement zone. In

the neoperitoneum, connective tissue showed a disorganized distribution around the mesh filaments. Across the study time points, collagen I expression gradually increased for all study groups (Fig. 10).

#### 3.5. Macrophage response

In the Vent group, macrophages labeled with the RAM-11 monoclonal antibody were detected at 2 wk in neofomed tissue between the mesh filaments. Most inflammatory cells were concentrated around the polypropylene and PGA filaments where both macrophages and multinucleated foreign-body giant cells, typical of a wound repair response, could be seen. Macrophages counts dropped at 6 mo (when only remnants of the reabsorbable components of Vent persisted).

In the PVP group, macrophages appeared around the polypropylene filaments and absorbable components (polydioxanone film layers and positioning ring) at 2 wk. Also, RAM-11 positive cells were observed in the seroma formed between the components of the mesh. At 6 mo, however, percentages of macrophages were higher than detected at 2 wk.



**Fig. 10** – Immunofluorescence images of neoformed collagen I. Collagen appears in red and cell nuclei and PGA (stained with 4', 6-diamidino-2-phenylindole) in blue ( $\times 200$ ). PP = polypropylene filaments; F = polyester filaments. (Color version of the figure is available online.)

In the Ptx group, RAM-11–positive cells showed a similar distribution pattern as the other mesh types. Labeling was slightly more intense at 6 mo compared with 2 wk, but not statistically significant.

When comparing the macrophage response of the different biomaterials by study time, macrophage scores were statistically lower for Ptx at 2 wk compared with Vent and PVP. At 6 mo after implant, RAM-11 labeling in the Vent and Ptx implants was significantly lower than observed for PVP, with Vent and Ptx showing a similar response (Fig. 11).

#### 4. Discussion

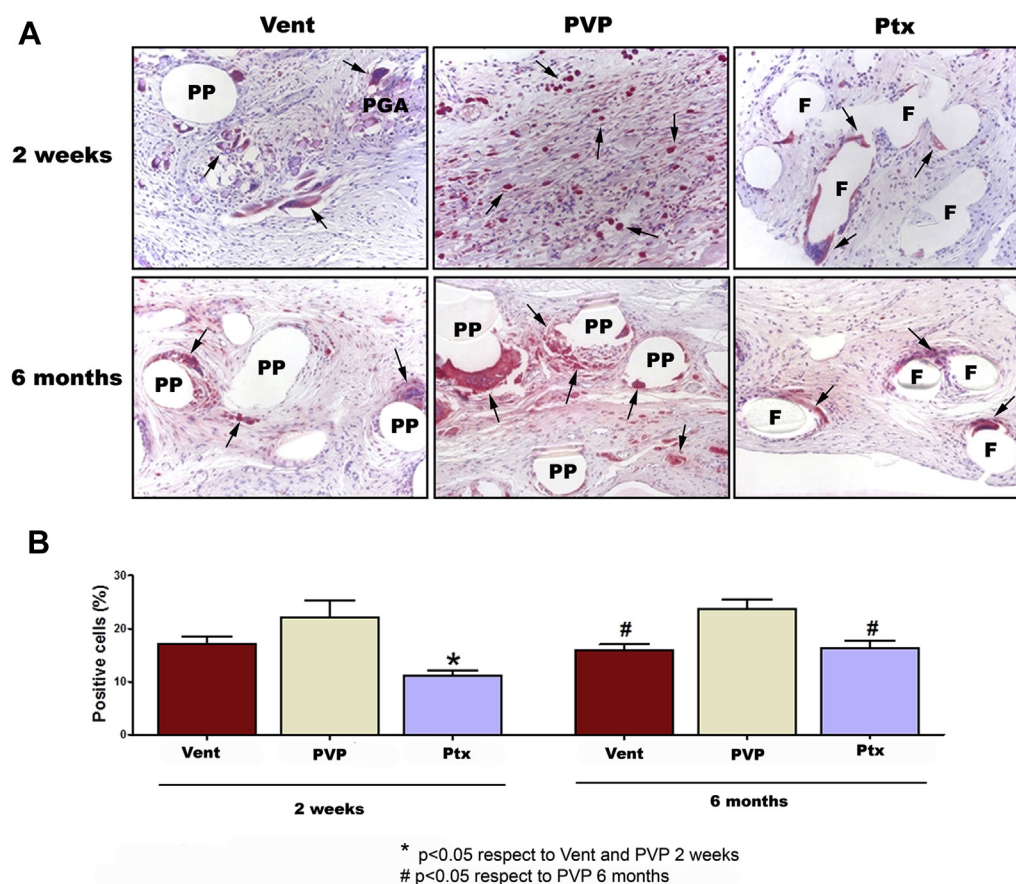
Patients treated for umbilical or epigastric hernia often carry risk factors for hernia recurrence such as obesity, multiparity, or liver diseases such as ascitic cirrhosis. Thus, the design objective of surgical prosthetic implants is to achieve the most effective repair possible, including both wound healing and mechanical outcome.

Since the introduction of prosthetic materials for ventral hernia repair, their design has contemplated their

implantation in an intraperitoneal position, thus completely covering the defect from the inner side of the body wall. The first such biomaterial used in clinical practice was the Ventralex Hernia Patch (Bard Davol Inc). This is a circular composite mesh composed of a layer of polypropylene and one of expanded polytetrafluoroethylene, stitched together at the margins of the patch, conferring its peripheral zone some degree of stiffness. The Ventralex Hernia Patch is available in different sizes to occlude the hernial orifice with sufficient overlap on the visceral side of the abdominal wall. The Vent is the latest released version for the repair of small ventral hernias. In this version, the expanded polytetrafluoroethylene component has been replaced with a biodegradable chemical barrier.

The PVP uses a similar design with different materials. On the peritoneal side, this mesh has a degradable chemical barrier composed of regenerated cellulose.

Both the Vent and PVP meshes have two straps that can be pulled to draw the patch up tightly against the parietal peritoneum after introduction of the mesh through the hernial orifice into the peritoneal cavity. Once the mesh has been placed in this intraperitoneal position, completely covering the hernial defect, the attached straps can be cut to an



**Fig. 11 – (A)** Immunohistochemical labeling of rabbit macrophages (red color, arrows) using the RAM-11 monoclonal antibody (×200). **(B)** Percentages of positive cells observed for the different implants. PP = polypropylene filaments; F = polyester filaments. (Color version of the figure is available online.)

appropriate length and sutured to the walls of the hernial orifice.

Although not included in our study, another mesh with a reabsorbable barrier, the C-QUIR V-Patch (Atrium Medical Corporation, Hudson, NH), is a direct competitor of the Ptx prosthesis examined here. This implant consists of a macro-porous polypropylene mesh with a tissue-separating layer of omega-3 fatty acids and has shown good intraperitoneal behavior in an animal model [15].

The simple and intuitive placement of these prosthetic designs has made them successful. However, they are challenged by poor conformability to the parietal peritoneum inside the peritoneal cavity.

The present study thus sought to assess the performance of a new prosthetic material (Parietex Ventral Patch) (Ptx) designed for the repair of umbilical and epigastric hernias. This mesh uses a novel implantation technique designed for optimal intraperitoneal placement. The deployment system includes two pairs of triangular flaps (one pair per half circle) emerging from a biodegradable ring and attached to removable handles. As these handles are pulled, the mesh unfolds into position flush with the peritoneal side of the abdominal wall. The mesh is secured to the margins of the defect by four stitches placed at the tips of the flaps. We

compared the behavior of this new prosthetic design with two prosthetic meshes currently used in clinical practice (Vent and PVP).

The experimental animal used, the New Zealand White rabbit, is optimal to laparoscopically assess the behavior of an implant at the peritoneal interface. The “hernia” defect created was a 1.5-cm diameter orifice in the umbilical region. After the meshes were placed on the underside of the hernial orifice, the defects were left open, with the fascia non-reapproximated to induce scarring by second intent. Six months after surgery, the hernial defect had perfectly scarred. Although the defects created in the rabbit do not necessarily represent the defects seen by surgeons in human patients, we believe there is no need to close the hernial orifice when it has been repaired with a mesh in clinical practice. Closing the orifice generates tension, which is precisely what we try to avoid through the use of a biomaterial. Stress generated by fascial approximation could modify the shape of the mesh after implant and the conformability achieved by the new device would be compromised, possibly leading to adhesion formation.

Sequential laparoscopy observations indicated the presence of seroma in some of the implants postoperatively; this was most pronounced after PVP implantation. In no case was



seroma accompanied by infection. At 6 wk, seroma was noted within the components of some PVP implants. This could be seen on laparoscopy as bulging of the mesh toward the peritoneal interface. Prosthetic meshes with biodegradable barriers often beneficially induce spontaneous drainage of a seroma to the peritoneal cavity and thus avoid its encapsulation. Despite this, pockets of seroma could be seen in our PVP implants.

Sequential laparoscopy from 3 d–6 wk of implant revealed significant differences in the surface area covered by adhesions between PVP and the other two prosthetic implants. Adhesion formation in this time period remained stable, as observed previously [16,17]. At 6 mo, adhesion formation was still greater for PVP, but the difference was only significant when compared with Ptx. This change in the behavior of Vent compared with the earlier time points can be attributed to two animals in which omentum was observed at the implant periphery, probably because the implant was not closely fitted to the abdominal wall. This was also detected in some of the PVP implants. Our SEM observations were consistent with the more intense adhesion formation to the PVP implants, given the less confluent mesothelial deposition observed on their surface. In contrast, the biodegradable barriers of Vent and Ptx induced optimal mesothelialization.

In this study, the repair and host tissue ingrowth process observed for Vent and Ptx was adequate. However, mesh incorporation at the level of the parietal peritoneum was appreciably better for the Ptx implants, and these meshes could be seen on laparoscopy to be well adapted to the wall itself, as early as 3 d after implant. This improved behavior of Ptx may be attributed to the implant deployment mechanism, which ensures complete unfolding of the mesh and good conformability to the abdominal wall.

Experimental observations can be sometimes correlated with events observed clinically. For example, Berrevoet *et al.* [18] observed in a laparoscopic follow-up of mesh implant that the misplacement of the mesh due to anatomic obstacles (e.g., a particularly fatty round ligament or an irregular peritoneal surface) prevents the mesh surface from making complete contact with the parietal peritoneum, possibly inducing hernia recurrence. Other authors [19] have reported intestinal obstruction related to the use of Vent or PVP [20].

Similar deposition of collagen types I and III was induced by the implant of the three materials. This could perhaps explain the low incidence of hernia recurrence described for Vent [21,22] or even its null rate of hernia recurrence [23]. For PVP, Ambe *et al.* [24] reported a hernia recurrence rate of 1.7%. It should be noted, however that follow-up times for most of these reported series were short.

Finally, the macrophage response elicited by PVP was significantly more intense compared with the other two materials, both at 2 wk and 6 mo. Intense labeling for RAM-11 was recorded at 2 wk, when seroma was more abundant. At 6 mo, although seroma and polydioxanone filaments had disappeared, intense absorption of the positioning ring could be the reason for the higher macrophage percentages. For Vent, the macrophage response had diminished at 6 mo, when the presence of reabsorbable PGA filaments was reduced. Nevertheless, the absorption process of this filament type seems to

be delayed. This could be due to the great quantity of reabsorbable filaments constituting the prosthetic material. In Ptx, the macrophage response was moderate during the first 2 wk and had increased by 6 mo as the process of reabsorption of the PGLA expander ring continued.

Our experimental study has several obvious limitations. The first is related to the animal model, which may not be representative of humans in terms of both size and species. Another important limitation is that the defect was created in an abdominal wall free of anatomic obstacles and the different meshes were implanted in optimal conditions allowing for their easy adaptation to the abdominal wall. In clinical practice, the situation is not as ideal. For the repair of both umbilical and epigastric hernias, obstacles such as the round ligament or fatty deposits need to be resected for adequate mesh placement.

The observations of our study do, however, provide insight into why implanted biomaterials sometimes fail. Our results also confirm the relatively good experimental behavior shown by the new prosthetic Ptx mesh.

---

## 5. Conclusions

In summary, our findings indicate that: (a) both Vent and Ptx showed good intraperitoneal behavior in terms of avoiding adhesions, (b) PVP induced the formation of adhesions correlated with insufficient mesothelialization of the implant surface and also elicited an intense macrophage response, and (c) the intraperitoneal positioning and incorporation of the Ptx mesh in the abdominal wall were improved compared with the Vent and PVP meshes.

---

## Acknowledgment

The editorial support was provided by Covidien (Kristin Hood, PhD).

Authors' contributions: J.M.B., F.G.-M., and G.P. provided substantial contributions to conception and design. P.P.-L., S.S., and B.P.-K. contributed to the acquisition of data. P.P.-L., S.S., B.P.-K., and G.P. did the interpretation of data. J.M.B., G.P., and F.G.-M. did the drafting of the article. J.M.B., G.P., and Y.B. did the critical revisions of the article. J.M.B. and G.P. did the final approval of the version to be published.

Study sponsored and funded by Covidien–Sofradim Production (Trévoux, France). The funders had no role in study design, data collection, analysis, decision to publish, or preparation of the article.

---

## Disclosure

The authors have no proprietary or commercial interest in any product mentioned or concept discussed in this article.

## REFERENCES

- [1] Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F, et al. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia* 2009;13:407.
- [2] Earle DB, McLellan JA. Repair of umbilical and epigastric hernias. *Surg Clin N Am* 2013;93:1057.
- [3] Sarosi GA. Laparoscopic umbilical and epigastric hernia repair. The procedure of choice? *JAMA Surg* 2013;148:1049.
- [4] Liang MK, Clapp ML, García A, Subramanian A, Awad SS. Mesh shift following laparoscopic ventral hernia repair. *J Surg Res* 2012;177:E7.
- [5] Liang MK, Berger RL, Li LT, Davila JA, Hicks SC, Kao LS. Outcomes of laparoscopic vs open repair of primary ventral hernias. *JAMA Surg* 2013;148:1043.
- [6] Velasco M, García-Ureña M, Hidalgo M, Vega V, Carnero F. Current concepts on adult umbilical hernia. *Hernia* 1999;3:233.
- [7] Hidalgo M, Higuero F, Alvarez-Caperochipi J, Machuca J, Laprote E, Figueroa J. Hernias de la pared abdominal. Estudio multicéntrico epidemiológico (1993-1994). *Cir Esp* 1996;59:309.
- [8] Bowley DM, Kingsnorth AN. Umbilical hernia, Mayo or mesh? *Hernia* 2000;4:195.
- [9] Arroyo A, Garcia P, Perez F, Andreu J, Candela F, Calpena R. Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults. *Br J Surg* 2001;88:1321.
- [10] Aslani N, Brown CJ. Does mesh offer an advantage over tissue in the open repair of umbilical hernias? A Syst Rev meta-analysis. *Hernia* 2010;14:455.
- [11] Christoffersen MW, Helgstrand F, Rosenberg J, Kehlet H, Bisgaard T. Lower reoperation rate for recurrence after mesh versus sutured elective repair in small umbilical and epigastric hernias. A nationwide register study. *World J Surg* 2013;37:2548.
- [12] Celdrán BJ, Bazire P, García-Ureña MA, Marijuán JL. H-hernioplasty: a tension-free repair for umbilical hernia. *Br J Surg* 1995;82:371.
- [13] Arroyo A, Pérez F, Serrano P, et al. Is prosthetic umbilical hernia repair bound to replace primary herniorrhaphy in the adult patient? *Hernia* 2002;6:175.
- [14] Bellón JM, Contreras L, Buján J, Jurado F. Effect of phosphatidylcholine on the process of peritoneal adhesion following implantation of a polypropylene mesh prosthesis. *Biomaterials* 1996;17:1369.
- [15] Pierce RA, Perrone JM, Nimeri A, et al. 120-day comparative analysis of adhesion grade and quantity, mesh contraction, and tissue response to a novel omega-3 fatty acid bioabsorbable barrier macroporous mesh after intraperitoneal placement. *Surg Innov* 2009;16:46.
- [16] Bellón JM, Rodríguez M, Gómez-Gil V, Sotomayor S, Buján J, Pascual G. Post-implant intraperitoneal behavior of collagen-based meshes followed by laparoscopy. *Surg Endosc* 2012;26:27.
- [17] Felemovicious I, Bonsack ME, Hageman G, Delaney JP. Prevention of adhesions to polypropylene mesh. *J Am Coll Surg* 2004;198:53.
- [18] Berrevoet F, Van den Bossche R, De Baerdemaeker L, De Hemptinne B. Laparoscopic evaluation shows deficiencies in memory ring deployment during small ventral hernia repair. *World J Surg* 2010;34:1710.
- [19] Muysoms FE, Bontinck J, Pletinckx P. Complications of mesh devices for intraperitoneal umbilical hernia repair: a word of caution. *Hernia* 2010;15:463.
- [20] Bensaadi H, Paolino L, Valenti A, Polliand C, Barrat C, Champault G. Intraperitoneal tension-free repair of a small midline ventral abdominal wall hernia: randomized study with a mean follow-up of 3 years. *Am Surg* 2014;80:57.
- [21] Hadi HI, Maw A, Sarmah S, Jumar P. Intraperitoneal tension-free repair of small midline ventral abdominal wall hernias with a Ventralex hernia patch: initial experience in 51 patients. *Hernia* 2006;10:409.
- [22] Vychnevskaya K, Mucci-Hennekinne S, Casa C, et al. Intraperitoneal mesh repair of small ventral abdominal wall hernias with a Ventralex hernia patch. *Dig Surg* 2010;27:433.
- [23] Martin DF, Williams RF, Mulrooney T, Voeller GR. Ventralex mesh in umbilical/epigastric hernia repairs: clinical outcomes and complications. *Hernia* 2008;12:370.
- [24] Ambe P, Meyer A, Köhler L. Repair of small and medium size ventral hernias with a Proceed ventral Patch: a single center retrospective analysis. *Surg Today* 2013;43:381.

